FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

ANNÉE 1895 — 1896 N° 47.

DES

Accidents causés par la Fougère Mâle

ÉTUDE CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 3 Janvier 1896

PAR

Louis-Théophile BOUTEILLER

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

Né le 9 Octobre 1873 à BOURG (Ain)

Examinateurs de la Thèse..	MM. DE NABIAS	professeur	*Président*
	DEMONS	professeur	*Juges*
	AUCHÉ	agrégé	*Juges*
	BRAQUEHAYE	agrégé	*Juges*

Le Candidat répondra à toutes les questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

BORDEAUX

IMPRIMERIE DU MIDI, P. CASSIGNOL

91, RUE PORTE-DIJEAUX, 91

1895

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

ANNEE 1895 — 1896 N° 47.

DES

Accidents causés par la Fougère Mâle

ÉTUDE CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 3 Janvier 1896

PAR

Louis-Théophile BOUTEILLER

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

Né le 9 Octobre 1873 à BOURG (Ain)

Examinateurs de la Thèse..	MM. DE NABIAS	professeur	*Président*
	DEMONS	professeur	*Juges*
	AUCHÉ	agrégé	*Juges*
	BRAQUEHAYE	agrégé	*Juges*

Le Candidat répondra à toutes les questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

BORDEAUX

IMPRIMERIE DU MIDI, P. CASSIGNOL

91, RUE PORTE-DIJEAUX, 91

1895

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux

M. PITRES..... Doyen.

PROFESSEURS

M. MICÉ..... } Professeurs honoraires
AZAM..... }

	Messieurs
Clinique interne	PICOT. PITRES.
Clinique externe	DEMONS. LANELONGUE.
Pathologie interne	DUPUY.
Pathologie et thérapeutique générales	VERGELY.
Thérapeutique	ARNOZAN.
Médecine opératoire	MASSE.
Clinique d'accouchements	MOUSSOUS.
Anatomie pathologique	COYNE.
Anatomie	BOUCHARD.
Anatomie générale et Histologie	VIAULT.
Physiologie	JOLYET.
Hygiène	LAYET.
Médecine légale	MORACHE.
Physique	BERGONIE.
Chimie	BLAREZ.
Histoire naturelle	GUILLAUD.
Pharmacie	FIGUIER.
Matière médicale	de NABIAS
Médecine expérimentale	FERRE.
Clinique ophtalmologique	BADAL.
Clinique des maladies chirurgicales des enfants	PIÉCHAUD.
Clinique gynécologique	BOURSIER.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

SECTION DE MÉDECINE	
Pathologie interne et Médecine légale	MESNARD. CASSAET. AUCHE. SABRAZÈS. LE DANTEC.
SECTION DE CHIRURGIE ET ACCOUCHEMENTS	
Pathologie externe	VILLAR. BINAUD. BRAQUEHAYE.
Accouchements	RIVIÈRE. CHAMBRELENT
SECTION DES SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES	
Anatomie	PRINCETEAU. CANNIEU.
Physiologie	PACHON.
Histoire naturelle	BEILLE.
SECTION DES SCIENCES PHYSIQUES	
Physique	SIGALAS.
Chimie et Toxicologie	DENIGES.
Pharmacie	BARTHE.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique int. des enf.	MM. MOUSSOUS	Maladies mentales	MM. RÉGIS.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DUBREUILH	Pathologie externe	DENUCE
Clinique des maladies des voies urin.	POUSSON	Accouchements	RIVIÈRE
Mal. du larynx, des oreilles et du nez	MOURE	Chimie	DENIGÈS

Le Secrétaire de la Faculté : LEMAIRE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A MON PÈRE J.-A. BOUTEILLER

PROVISEUR DU LYCÉE DE NIORT

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A MA SŒUR

A MON BEAU-FRÈRE M[E] J.-A. JOUBERT

NOTAIRE A NIORT

A MON FRÈRE PAUL BOUTEILLER

ÉTUDIANT EN DROIT

SURNUMÉRAIRE DE L'ENREGISTREMENT

A MES PARENTS

A MES MAITRES

DES ÉCOLES DE MÉDECINE NAVALE DE ROCHEFORT ET DE BORDEAUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR GEAY DE COUVALETTE

MÉDECIN DE 1re CLASSE DE LA MARINE

PROFESSEUR D'ANATOMIE A L'ÉCOLE DE MÉDECINE NAVALE DE ROCHEFORT

A MON AMI J.-M. SAINT-MARTIN

ÉTUDIANT EN MÉDECINE

A MES AMIS

DU CORPS DE SANTÉ DE LA MARINE ET DES COLONIES

A mon Président de Thèse

MONSIEUR LE DOCTEUR B. DE NABIAS

PROFESSEUR DE MATIÈRE MÉDICALE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

OFFICIER D'ACADÉMIE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543506_0021

INTRODUCTION

Depuis fort longtemps la fougère mâle était employée dans la pratique courante pour le traitement des différentes affections parasitaires vermineuses (ascarides, tœnias, bothriocéphale, tricocéphale et ankylostomes); les praticiens qui, d'ailleurs, prescrivaient ce médicament d'une façon tout empirique, n'avaient eu qu'à se louer de son emploi, et, enregistrant bien quelques insuccès, n'avaient jamais noté, ou du moins publié d'observations d'accidents dus à cette médication anthelminthique ; les traités classiques restaient tous silencieux au sujet de ces accidents, seul M. Soulié, avait attiré l'attention sur les dangers parfois mortels résultant de l'administration de ce tœnifuge : « Le praticien ignore trop, dit-il, dans son traité de thérapeutique, qu'un empoisonnement même mortel est possible, si la dose d'extrait est par trop élevée. »

C'était donc en toute confiance que la fougère mâle était journellement administrée, quand en 1882, dans *The Ceylan Observer*, parut une note relatant un cas d'intoxication suivi de mort, dû à l'ingestion comme tœnicide de l'extrait de fougère mâle. Une fois l'attention des praticiens attirée sur les dangers de ce médicament, les communications se multiplièrent et la presse médicale étrangère a publié depuis bon nombre d'observations, bien authentiques et bien complètes, d'accidents dus à la fougère mâle, accidents que quelques auteurs ont commenté et essayé d'expliquer. En France, aucun travail n'a jusqu'ici paru sur ce sujet: faire une étude d'ensemble de cette question toute d'actualité, et la compléter par des recherches expérimentales nous a donc paru chose assez intéressante pour être l'objet de notre travail inaugural. En présentant ce modeste travail à l'indulgence de nos juges, nous avons un regret, c'est que le temps limité dont nous disposions ne nous ait pas permis de terminer toutes les expériences que nous aurions voulu faire sur l'action physiologique de la fougère mâle, et en particulier sur la production de l'amaurose.

Nous ne saurions trop remercier nos amis et camarades d'école, E. Regnier, J. Caillet et F. Pélofi, de l'empressement avec lequel ils se sont mis à notre disposition pour les traductions d'auteurs allemands qui nous ont été nécessaires.

M. Llaguet, préparateur de matière médicale, nous a prêté son précieux concours et a bien facilité nos recherches par ses connaissances en chimie et en pharmacologie. Qu'il nous permette de lui en exprimer toute notre reconnaissance.

C'est à M. le professeur de Nabias que nous devons l'idée première de ce travail : c'est dans son laboratoire, et avec l'aide de ses conseils que nous avons pu mener à bien notre tâche ; nous sommes heureux de pouvoir le remercier ici de toutes ses bontés à notre égard pendant nos quatre années d'étude, en même temps que du grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de notre thèse, et de lui offrir l'expression de notre respectueuse affection et de notre profonde gratitude.

DIVISION DU SUJET

Chapitre premier. — Etude de l'aspidium filix mas. (Fougère mâle); caractères botaniques; différenciation avec la fougère femelle.

Chapitre II. — Composition chimique et principes actifs de l'extrait de fougère mâle.

Chapitre III. — Emploi thérapeutique; méthodes anciennes et modernes; inconvénients de ces méthodes; adoption d'une nouvelle formule.

Chapitre IV. — Des accidents causés par la fougère mâle. Observations.

Chapitre V. — Symptomatologie et causes des accidents observés. Statistique.

Chapitre VI. — Action physiologique de la fougère mâle. Historique.

Chapitre VII. — Recherches expérimentales.

Conclusions.

CHAPITRE PREMIER

Etude de l'aspidium filix mas (fougère mâle) ; caractères botaniques; différenciation avec la fougère femelle.

La fougère mâle n'est pas la seule plante de son groupe qui ait été employée en médecine. On a cherché à utiliser également comme vermifuge le rhizome d'un grand nombre d'espèces indigènes. Il faut citer notamment la fougère femelle (*Asplenium filix fœminea*, Berht.), les *Aspidium oropteris, cristatum*, *telypteris*, etc., ainsi que la fougère aigle (*Pteris aquilina*, L.).

Parmi toutes ces espèces, la fougère femelle est la seule qui ait joui d'une réelle faveur à côté de la fougère mâle en vue d'un emploi régulier. Achille Richard lui donne même la préférence. « Tout aussi commune et beaucoup plus énergique que la fougère mâle, dit-il, elle doit évidemment lui être préférée » (1).

L'opinion de Richard ne s'est pas confirmée. La fougère femelle est considérée comme inactive, et elle est inscrite *à bon droit* comme une fraude dans les *Dictionnaires des*

(1) A. Richard. — *Histoire naturelle médicale*, t. II, Paris 1841, p. 62.

falsifications médicamenteuses. Aussi avons-nous pensé qu'il pouvait être utile de donner parallèlement les caractères distinctifs de la fougère mâle de la fougère femelle.

La fougère mâle répond à la synonymie suivante : *Aspidium filix mas*, Swartz, *Polystichum filix mas*, Roth., *Polypodium filix mas*, L., *Nephrodium filix mas*, Rich. C'est une plante herbacée, vivace, répandue à peu près dans le monde entier. Elle est commune dans les bois ombragés et humides de presque toute la France.

Elle végète au moyen d'une souche souterraine, horizontale, de la grosseur du pouce, noueuse, brune et écailleuse à l'extérieur, d'où se détachent d'un côté de nombreuses racines noires, filiformes, qui s'enfoncent dans le sol, et de l'autre, des feuilles ou frondes, qui, enroulées en crosse dans le jeune âge, s'étalent en grandissant et atteignent une hauteur de plus de 50 centimètres. Ces frondes sont pétiolées, ovales, lancéolées, pinnées : les pinnules sont très longues, rapprochées les unes des autres, chacune d'elles est profondément pinnatifide, à divisions dentées, obtuses, confluentes et inclinées vers le sommet de la pinnule. Les pétioles sont courts, d'un brun foncé, et tout couverts d'écailles minces et brunes.

A la face inférieure des pinnules ou folioles, se trouvent les *sores*, disposés sur deux rangées parallèles. Ils sont arrondis et recouverts d'un *indusium réniforme*, caractère dont Richard s'était servi pour créer le genre *Nephrodium*. Ces sores sont constitués par un amas de sporanges pédicellés, à anneau incomplet et laissant échapper à maturité des spores crénelées qui, en germant, ne reproduiront pas, comme on sait, une fougère semblable, mais donneront naissance à une lame verte, cordiforme, d'où partent des rhizoïdes à l'aide desquels elle se fixe au sol et se nourrit. C'est le *prothalle*

sur lequel se développent des organes mâles ou anthéridies qui renferment les anthérozoïdes mobiles comparables aux spermatozoïdes des animaux et des organes femelles ou archégones qui renferment l'oosphère ou cellule destinée à recevoir l'imprégnation de l'anthérozoïde pour pouvoir germer à son tour et donner alors naissance à la fougère à frondes que nous connaissons.

Cette succession de générations asexuée et sexuée que l'on désigne généralement sous le nom de *génération alternante* montre suffisamment combien est impropre le terme de *fougère mâle* qui a été appliqué à cette espèce.

La partie de la plante employée en médecine est le rhizome. Tel qu'il se trouve dans les drogueries ou dans les pharmacies, il se présente sous la forme d'un corps oblong, de 5 à 12 centimètres, légèrement incurvé, s'élargissant de la base au sommet, et recouvert presque en totalité par la base des frondes que traversent dans tous les sens de nombreuses racines adventives noires, grêles (1 millimètre d'épaisseur), très rigides et diversement tordues. Celles-ci dessinent sur le milieu de la face inférieure une ligne longitudinale de chaque côté de laquelle s'écartent régulièrement, en *chevrons*, les bases des frondes ou les pétioles. Ces pétioles sont coupés plus ou moins bas et offrent un aspect brun noirâtre avec des plis de dessiccation à leur surface.

A la coupe, le rhizome sec présente un aspect irrégulièrement étoilé. A la périphérie, on remarque un liseré bleu noirâtre. Au centre, la couleur est d'un jaune brun ou cannelle, tandis qu'elle est d'un jaune verdâtre lorsque la drogue est récente.

Toute cette portion centrale est constituée par un parenchyme fondamental dans lequel sont disséminés suivant deux cercles concentriques des faisceaux fibro-vasculaires.

Ceux-ci sont ovoïdes, elliptiques ou réniformes et se montrent plus petits dans la rangée externe que dans la rangée interne. Les bases des frondes, qui dans leur ensemble forment la plus grande masse du rhizome, ne renferment qu'une seule rangée de faisceaux (8 environ).

Au microscope, la zone corticale superficielle du rhizome et des frondes est caractérisée par plusieurs plans de cellules rectangulaires à parois brunes et épaisses. Le parenchyme fondamental est formé d'éléments arrondis ou polyédriques, à parois minces, incolores, ponctuées, et remplies de grains d'amidon. Des lacunes se montrent par places dans lesquelles font saillie, portées par un petit pédicule, *des glandes unicellulaires sphériques renfermant une essence verdâtre.* Ces glandes qui ont leur origine dans les cellules de bordure des lacunes sont *extrêmement nombreuses* dans la fougère mâle.

Les faisceaux fibro-vasculaires appartiennent au type concentrique avec bois au centre, caractérisé surtout par des vaisseaux scalariformes, et liber à la périphérie entourant complètement le bois et constitué exclusivement par des cellules très petites, à paroi mince, et par des vaisseaux criblés. Le liber est limité extérieurement par une rangée unique de cellules qui se distinguent à la fois des cellules libériennes et des cellules du parenchyme ambiant. Elles forment la gaine du faisceau.

Ajoutons que le rhizome de fougère mâle a une odeur désagréable. C'est une odeur de *moisi*. La saveur est d'abord sucrée, puis astringente et faiblement amère.

Après la récolte de la fougère mâle, il est indispensable de trier les rhizomes et de ne conserver pour la thérapeutique que ceux présentant à la coupe une coloration franchement verte, car ce sont les plus riches en principes actifs. Ces

rhizomes doivent être utilisés immédiatement : la dessiccation leur faisant perdre une partie tout au moins de leurs propriétés.

La proportion des principes actifs varie d'après l'époque de la récolte. C'est vers le mois d'avril, d'après Krus, que le rhizome renfermerait la plus grande abondance de ces principes et ce serait alors l'époque la plus favorable pour la récolte de la fougère. (Berenger-Féraud (1) et Dujardin-Beaumetz (2). Mais des observations anciennes semblent montrer aussi que le rhizome se montre particulièrement actif vers la fin de l'automne lorsqu'il présente la coloration verte dont nous parlions tout à l'heure. Aussi, certains auteurs (Héraud (3), Lauder-Brunton (4) préfèrent-ils récolter le rhizome en automne, ou même pendant l'hiver.

La fougère femelle (*Asplenium filix fœminea*, Bernh ; *Aspidium filix fœminea*, Swartz ; *Polypodium filix fœminea* L.) est aussi commune que la fougère mâle, et c'est ce qui explique sans doute sa fréquente substitution à cette dernière que quelques auteurs ont signalée.

Les caractères suivants permettront de distinguer les deux espèces.

La souche très courte, ovoïde, est couverte sur tout son pourtour par les bases des frondes, qui se dirigent sans incurvation de bas en haut tandis que les racines grêles et noires se dirigent de haut en bas. Les bases des frondes sont *aplaties*, *noirâtres et dentées sur les bords*. Les frondes sont longuement pédicellées, et portent un grand nombre de

(1) Berenger-Féraud. — *Leçons cliniques sur les tœnias de l'homme*, 1888.
(2) Dujardin-Beaumetz. — *Dictionnaire de thérapeutique.*
(3) Héraud. — *Nouveau dictionnaire des plantes médicinales*, 1884.
(4) Lauder-Brunton. — *Dictionnaire des plantes médicinales.*

folioles finement dentées en scie sur leur pourtour, avec des *sores linéaires, recouverts par un indusium finement frangé sur leur bord interne*, ne ressemblant en rien à ceux de la fougère mâle.

La structure microscopique rappelle naturellement celle de la fougère mâle; mais elle n'en offre pas moins des particularités caractéristiques. Il suffit de pratiquer une coupe dans la base d'une fronde.

On trouve qu'elle a une forme *semi-lunaire*. Elle ne présente que *deux faisceaux fibro-vasculaires*; ceux-ci, très allongés, sont rétrécis au centre en forme d'haltère, et le bois qui forme une traînée médiane, étroite, revient sur lui-même aux deux extrémités renflées du faisceau en *formant un crochet très accentué*.

En outre, le tissu fondamental ne contient point les lacunes et les glandes oléo-résineuses qui existent en si grand nombre dans la fougère mâle.

Il en résulte que la surface de section, même sur le rhizome frais, est blanchâtre et non verdâtre et que son odeur est moins désagréable que celle de la fougère mâle. Les principes actifs doivent donc être peu abondants, s'ils existent; et c'est ce que prouve d'ailleurs une analyse récente de Poulsson (1) qui a trouvé très peu *d'acide filicique* dans la fougère femelle.

Ces considérations suffisent à montrer l'erreur de Richard et le discrédit justifié dans lequel est tombée de nos jours la fougère femelle.

(1) Poulsson. — Ueber die Polystichumsaure. *Arch. für Pharmacologie.* Marz 1895.

CHAPITRE II

Composition chimique et principes actifs de la fougère mâle.

La composition chimique du rhizome de fougère mâle est assez complexe. Elle n'est pas encore entièrement élucidée. Les traités classiques sont d'ailleurs très brefs à son sujet.

En dehors de l'amidon, du sucre, des matières gommeuses et albuminoïdes, l'analyse a révélé principalement la présence d'une huile grasse verte, de l'huile essentielle, de l'acide filicique cristallisé, de l'acide filicique amorphe et un tannin spécial désigné sous le nom d'acide filicitannique ou ptéritannique.

Ce dernier corps a été étudié par M. Malin (1). Cet auteur a montré que l'acide filicitannique ressemble à l'acide quinotannique et peut être décomposé par l'acide sulfurique dilué bouillant en sucre et en *rouge de fougère* (C^{26} H^{18} O^{12}) qui est analogue au rouge cinchonique. Traité par la potasse fondue,

(1) Malin. — *Zeischr. für Chem.*, nouv. sér., t. III, p. 459, et *Bulletin de la Soc. chim.*, 1868, t. IX, p. 391.

il donne comme le précédent de l'acide pyrocatéchique et de la phloroglucine.

Malgré l'opinion de Moeller (1), de Graz, il n'est pas vraisemblable que ce tannin intervienne activement dans l'action vermifuge du rhizome de fougère mâle.

L'acide filicique est un principe très important de la fougère mâle. Il a reçu ce nom de Luck (2) qui le premier en fit une étude sérieuse et le représenta par la formule $C^{26}\ H^{30}\ O^2$. D'après Grabowski (3) la formule serait au contraire : $C^{14}\ H^{18}\ O^5$, et l'acide filicique devrait être considéré comme une dibutyrilphloroglucine.

$$\underbrace{C^{14}\ H^{18}\ O^5}_{\text{acide filicique}} + 2H^2\ O = \underbrace{2C^4\ H^8\ O^2}_{\text{acide butyrique}} + \underbrace{C^6\ H^6\ O^3}_{\text{phloroglucine}}$$

L'acide filicique fondu avec la potasse donne, en effet, comme produits de dédoublement, du butyrate de potasse et de la phloroglucine. Si l'action est ménagée, on obtient, en outre, de la monobutyrilphloroglucine, $C^{10}\ H^{12}\ O^4$.

Il convenait dès lors d'essayer la synthèse de ce corps en faisant agir le chlorure de butyrile sur la phloroglucine mais on a obtenu jusqu'à présent un produit différent de l'acide filicique.

L'étude de l'acide filicique fut reprise vingt ans plus tard par Daccomo (4) qui changea à son tour la formule de Grabowski et proposa la suivante : $C^{14}\ H^{16}\ O^5$ en considérant cet

(1) Cité par Van Aubel. — Fougère mâle. *Bull. de l'Acad. roy. de Belgique*, IVe série, t. IX, 1895, p. 843.

(2) Luck. — *Liebig's annalen* LIV Bd. 1845. S. 119.

(3) Grabowski. — *Liebig's annalen* CXLII Bd. 1867. S. 279.

(4) Daccomo. — *Chem. Ber.* XXI Bd. 1888. S. 29. 62.

acide comme l'éther isobutyrique de la dioxynaphtoquinone. Mais Paterno (1) a fait remarquer que dans ce cas il devrait avoir la formule $C^{14}\ H^{12}\ O^{5}$.

Pour être complet, nous dirons que Luck reprit l'étude de ce corps, en 1888, et en fit un anhydride et que Schiff, en 1889, se basant sur des considérations purement théoriques en fit une butyrophloroglucylallylcétone.

Enfin, nous arrivons à Poulsson qui, en 1892, fit paraître un travail très important sur les principes actifs de la fougère mâle. Certes, il n'élucide point la constitution chimique de l'acide filicique et n'explique guère les données contradictoires de ses devanciers, mais il montre les rapports qui existent entre l'acide filicique cristallisé ou *filicine* de Trommsdorff et l'acide filicique amorphe, en insistant, en outre, sur les différences physiologiques de ces corps.

D'après Poulsson, ces deux corps répondent aux formules suivantes qui ne cadrent avec aucune de celles qui ont été données :

Acide filicique cristallisé ou filicine = $C^{35}\ H^{40}\ O^{12}$.
Acide filicique amorphe = $C^{35}\ H^{42}\ O^{13}$.

On voit que ce dernier corps ne diffère du précédent que par $H^2\ O$ en plus. Aussi doit-on considérer l'acide filicique cristallisé comme un anhydride ou une lactone de l'acide filicique amorphe. Il est impossible de préciser davantage, puisque la constitution du corps demeure toujours inconnue.

Au point de vue physiologique, l'acide filicique cristallisé est inactif ; l'acide filicique amorphe est au contraire le principe anthelminthique et toxique de la fougère mâle.

(1) Paterno. — *Chem. Ber.* XXII 1889. 463.

Comme les deux corps ne diffèrent que par une molécule d'eau, on peut passer de l'un à l'autre en se plaçant dans des conditions convenables.

L'acide filicique cristallisé est traité par un alcali, on déplace par un acide, et on obtient un précipité amorphe d'acide filicique.

« Löst man nämlich die reine, krystallinische, vollständig unwirksame Filix Säure in Alkalien und scheidet sie durch irgend eine Saüre wieder aus, so besitzt der in dieser Weise gewonnene amorphe Niederschlag genau die Giftwirkungen des Extracts. »

D'un autre côté, en chauffant à l'ébullition une solution concentrée d'acide filicique amorphe dans l'éther, on obtient l'anhydride cristallisé.

« Die Filix Saüre lässt sich leicht wieder in das Anhydrid überführen. Wird eine concentrirte ätderische. Lösung der Saüre zum Sieden erhitzt, so erpolgt gleich eine flockige Auscheidung... etc. »

Pratiquement, c'est l'inverse qui doit être cherché. Nous verrons, en effet, que la préparation la plus employée comme vermifuge est l'extrait éthéré de fougère mâle. Or, cet extrait laisse déposer au bout d'un certain temps une couche granuleuse qui devient de plus en plus riche en acide filicique cristallisé. Mais celui ci est inactif physiologiquement et diminue la valeur thérapeutique de l'extrait. Il faudra donc restituer à ce dernier sa valeur première en transformant l'acide filicique cristallisé en acide filicique amorphe.

Les deux acides se distinguent par ailleurs aux caractères suivants :

L'acide filicique cristallisé ou filicine se présente en petites lamelles rhombiques, jaunes et sans odeur. Il est insoluble dans l'eau et presque insoluble dans l'alcool froid, assez soluble dans l'alcool bouillant, plus ou moins soluble dans

l'éther, l'alcool amylique, le benzène, le toluène, le sulfure de carbone, le chloroforme et les huiles grasses. Point de fusion = 184°5 C.

L'acide filicique amorphe se présente en poudre légère, blanche, sans odeur ni saveur. Il se dissout dans les mêmes dissolvants que l'anhydride, mais plus facilement. Il se dissout, en outre, dans l'alcool froid. Il se dissout aussi très facilement dans les alcalis et les huiles grasses. Point de fusion vers 125° C.

Il n'est pas inutile de remarquer, dès à présent, que les huiles grasses constituent un bon dissolvant de l'acide filicique et que l'huile de ricin, par exemple, administrée comme purgatif pour seconder l'action de la fougère mâle pourra favoriser la résorption de cet acide dans l'intestin et lui permettre ainsi de manifester ses propriétés toxiques.

L'huile essentielle contenue dans le rhizome intervient dans l'action anthelminthique. De là, la nécessité d'employer des rhizomes frais, présentant à la section une coloration verte; en 1892, Kobert a démontré le rôle considérable qui revient à ce principe. Il a vu notamment que les ténias et le bothriocéphale sont tués en deux heures et demie dans un liquide qui renferme l'essence dans le rapport de 1 à 1250, tandis que ces mêmes vers ne meurent pas après vingt-quatre heures dans les liquides où l'acide filicique est suspendu dans le rapport de 1 0/00. D'après cet auteur, cette huile doit donc favoriser énormément l'action tœnicide de l'extrait de fougère.

Ajoutons, pour terminer complètement ces données chimiques, qu'on a signalé en outre dans la fougère mâle un glucoside (filixoline), qui, par saponification, se dédouble en acide filosmylique volatil et acide filixolinique non volatil. Il existe, en outre, des acides volatils de la série grasse qui contribuent sans doute à produire l'odeur nauséabonde de la fougère mâle.

CHAPITRE III

Emploi thérapeutique de la fougère mâle; méthodes anciennes et modernes; inconvénients de ces méthodes; adoption d'une formule nouvelle.

L'emploi du rhizome de la fougère mâle, dans le traitement des vers intestinaux, date déjà de plusieurs siècles, mais ce n'est guère qu'à la fin du XVII[e] siècle que cet usage entra dans la pratique courante, à la suite de l'achat des fameux remèdes secrets par Louis XIV et Frédéric-le-Grand. Depuis, ce vermifuge a joui d'une vogue de plus en plus croissante pour la cure des différents parasites intestinaux : vers ronds (ascarides, trichocéphales et ankylostomes) et vers plats (tœnia solium, tœnia inerme et bothriocéphale).

Sur les ascarides, l'action de ce médicament est, à la vérité, bien minime ; employée seule contre ces parasites, la fougère a été le plus souvent inactive, et si quelques auteurs ont pu enregistrer quelques cures à son actif, c'est qu'il l'avaient prescrite, associée au calomel et c'est à ce dernier agent thérapeutique qu'il faut entièrement rapporter tous ces succès. Les ascarides ont d'ailleurs deux excellents spécifiques : la santonine et le semen-contra.

Sur les trichocéphales, ce vermifuge est aussi à peu près sans action. M. Boas (1) qui l'a expérimenté plusieurs fois sur ces parasites n'en a obtenu aucun résultat : cet auteur explique ces insuccès thérapeutiques par ce fait que la fine tête du trichocéphale est sans doute profondément fixée dans la muqueuse de l'intestin qu'elle a perforée.

Contre les ankylostomes, au contraire, la fougère est le médicament de choix : nombreuses, multiples sont les observations où les praticiens se félicitent d'y avoir eu recours, et la thérapeutique n'aurait qu'à se louer de posséder un pareil spécifique, s'il ne présentait pas l'inconvénient suivant : pour agir sûrement sur les ankylostomes, il est utile et même nécessaire d'administrer des doses assez élevées de fougère et de répéter plusieurs fois ces doses ; le malade étant du fait même de l'ankylostomasie, considérablement affaibli et anémié, il en résulte souvent, comme nous le verrons dans la suite, d'assez sérieux accidents.

Sur les tœnias (solium et inerme) et sur le bothriocéphale, la fougère agit efficacement ; il faut avouer cependant, pour tout dire, qu'elle semble expulser plus facilement le bothriocéphale que le tœnia solium et le tœnia inerme.

La fougère mâle a été prescrite de plusieurs manières, tantôt seule, tantôt additionnée d'autres médicaments plus ou moins énergiques : nous allons succinctement rappeler son emploi isolé et sa combinaison avec d'autres substances.

Employée seule, la fougère peut être donnée sous forme d'apozème, de poudre, d'huile éthérée et d'extrait éthéré.

L'apozème et la poudre sont des préparations peu efficaces. On leur préfère généralement et à juste titre, l'extrait

(1) Boas. — *Semaine médicale,* mars 1895, nº 16.

éthéré, qui a aussi sur l'huile éthérée l'avantage d'avoir la même action sous un volume moitié moindre.

Plusieurs méthodes ont été préconisées pour l'administration du médicament; nous allons rapidement passer en revue les principales qui sont pour la plupart assez anciennes.

Méthode de Nouffer (1). — La veille du traitement, panade avec beurre, et si le ventre est serré, lavement salé et huileux. Le lendemain matin, on fait ingérer 12 grammes de poudre de fougère mâle dans 120 grammes d'eau. Si le médicament est vomi, on fait prendre une deuxième dose semblable. Au bout de deux heures, purgatif composé de calomel (60 centigrammes), de scammonée (60 centigrammes), de gomme gutte (25 centigrammes) avec addition d'un peu de confection d'hyacinthe. Infusion de thé. En cas d'insuccès, recommencer le lendemain.

Méthode de Peschier et Hubeland (de Genève). — Cette méthode est basée sur l'emploi de l'extrait éthéré de fougère mâle, mêlé à la poudre du rhizome, dans la proportion de 2 grammes d'extrait pour 5 grammes de poudre, et pris en une seule fois dans dix bols, après une diète de deux jours. Deux heures après, purgatif avec 30 grammes d'huile de ricin.

Méthode de Trousseau (2). — Le premier jour, diète lactée. Le deuxième jour, le matin à jeun, 4 grammes d'extrait éthéré, en quatre doses, à un quart d'heure d'intervalle. Le troisième jour, même prescription que le deuxième jour, et en plus, un quart d'heure après la dernière dose, 50 grammes de sirop d'éther. Une demi-heure après, 3 gouttes d'huile

(1) Murray. — *App. medicam. Tinici* MDCCXCI, vol. I, p. 334.
(2) Trousseau. — *Gazette des hôpitaux*, 1843, p. 189.

de croton dans un loch blanc. Cette méthode a été employée avec succès et préconisée par Dieulafoy (1).

Méthode de Créquy (2). — Cet auteur a associé, dans des capsules gélatineuses, l'extrait éthéré de fougère et le calomel. Chaque capsule contient 50 centigrammes d'extrait éthéré et 5 centigrammes de calomel. On prend douze capsules de cinq en cinq minutes et on peut faire suivre par 30 grammes de sirop d'éther et 30 grammes d'huile de ricin. La veille, diète.

Méthode de Perroncito. — Perroncito a le premier préconisé la fougère mâle contre les ankylostomes et a prescrit de 15 à 30 grammes d'extrait éthéré pour 100 à 200 grammes de teinture alcoolique et de répéter la dose plusieurs jours de suite.

Comme on le voit, à la lecture de ces différentes, méthodes d'administration du médicament, les auteurs sont loin d'être d'accord sur la dose à prescrire. Les ouvrages classiques de thérapeutique donnent en général une seule dose de 4 à 10 grammes, sans établir de distinction, suivant qu'ils ont affaire à tel ou tel parasite. Gerhardt et Penzoldt donnent deux doses différentes : de 10 à 12 grammes contre le tœnia solium et de 14 à 16 grammes contre le tœnia mediocanellata. De Man (3) trouve la dose de Gerhardt trop faible et prescrit toujours de 14 à 32 grammes sans remarquer d'accidents graves.

Monti et Wiederhofer (4) administrent de 5 à 15 grammes.

Poulsson (5), délaissant l'extrait de fougère comme anthel-

(1) Dieulafoy. — *Manuel de path. int.*, 1894, t. II, p. 596.
(2) Créquy. — *Répertoire de pharmacie*, 1873, p. 44.
(3) De Man. — *Therapeutische Monatschefte*, 1889, n° 1.
(4) Monti et Wiederhofer. — *Therapie der Wiener Kliniken*, 1890.
(5) Poulsson. — *Loc. cit.*

minthique, s'est servi de l'acide filicique à la dose de 50 centigrammes à 1 gramme. Ce genre de médication n'a pas prévalu et n'est pas entré dans la pratique courante pour les deux raisons suivantes :

a) L'acide filicique est un toxique dangereux, puisque c'est à lui que les auteurs rapportent la plupart des accidents signalés, et en particulier l'amaurose.

b) L'acide filicique est un tœnicide inférieur à l'extrait frais qui contient en plus son huile grasse essentielle qui a une action tœnicide très marquée, d'après les travaux de Kobert (1).

On pourrait conclure de ce qui précède que la fougère mâle est un excellent médicament, un spécifique même dans le traitement des affections vermineuses que nous avons énumérées. Il n'en est rien, son efficacité dans certains cas est moindre que ce qu'on peut le penser, et on constate même qu'elle donne souvent bien des mécomptes dans son emploi tœnifuge, en regard de succès indéniables.

Frappés de ces particularités, plusieurs auteurs ont essayé d'expliquer l'inconstance et la nullité des effets de la fougère ; voici, en résumé, quelles ont été leurs principales conclusions :

1° Confusion fréquente de plantes non tœnicides et surtout de la fougère femelle (*Asplenium filix fœminea*), avec l'*Aspidium filix mas*, seule fougère active. Nous avons clairement démontré au début de ce travail qu'avec un peu d'attention, ces confusions devaient être évitées ;

2° Provenance de la fougère : les fougères de Wolmar, du Jura et des Vosges sont beaucoup plus actives que celles de Bretagne et de Normandie (Bérenger-Féraud) (2) ;

(1) Kobert. — *Sur les principes actifs de la fougère mâle,* décembre 1892. *Société naturaliste de Dorpat.*

(2) Bérenger-Féraud. — *Bulletin général de Thérapeutique*, CX. 1886, p. 481.

3° Époque de la récolte des fougères : elle doit coïncider avec le point de maturité des principes immédiats ;

4° L'extrait, en vieillissant, laisse déposer une plus ou moins forte quantité de filicine cristallisée qui, nous l'avons vu, est inactive (Poulsson) (1);

5° Le produit n'a pas été intimement mélangé avant le débit ;

6° Le véhicule servant à préparer l'extrait a été l'alcool, qui dissout fort peu d'acide filicique ;

7° L'huile grasse contenue en quantité plus ou moins forte dans l'extrait a plus ou moins aidé à la dissolution de la filicine;

8° L'idiosyncrasie : quelques individus présentant une impressionnabilité moins grande à l'égard de la fougère mâle.

Dans la pratique courante, les médecins qui prescrivent la fougère mâle, le font d'une façon tout empirique et, faute d'une formule commode, ont la plupart du temps recours à des spécialités dans lesquelles l'extrait de fougère est le plus souvent associé à des adjuvants purgatifs (calomel, huile de ricin). Ces préparations, non-seulement fort coûteuses, offrent en outre tous les inconvénients que nous venons de signaler plus haut. Il serait donc de toute importance, selon nous, d'avoir à sa disposition un remède commode et constant : à notre avis, il y aurait un réel avantage à prescrire le médicament sous forme de cachets qui, tout aussi faciles à prendre que les capsules, ont sur celles-ci la supériorité d'être moins résistants et de se laisser imbiber bien plus facilement.

(1) Poulsson. — *Arch. f. exp. path. und pharmakologie,* Bd 29. 1892.

Pour prendre l'extrait éthéré de fougère mâle en cachets il faut forcément le mêler à une poudre inerte et le faire absorber par elle. L'expérience nous a montré que la quantité de poudre inerte nécessaire pour absorber un gramme d'extrait, variait avec la poudre employée, et nous a donné les chiffres suivants :

Poudre de Réglisse.....	2 gr. 50
— Guimauve.....	2 gr. 70
— Lycopode.....	2 gr. 50
— Noir animal lavé.....	3 gr. 25

De plus, nous avons vu que le mélange obtenu avec la poudre de réglisse se conserve très bien, tandis que les autres laissent, après vingt-quatre heures, suinter l'huile de l'extrait.

Donc, pour l'adulte, nous ferons la prescription suivante :

Extrait éthéré de fougère mâle frais..	8 grammes
Calomel.....	0 gr. 50 cent.
Réglisse pulvérisée.....	20 grammes

Mêler et diviser en seize cachets.

Ce mélange pourrait à la rigueur n'être divisé qu'en dix cachets Chapireau n° 2, mais nous préférons le fractionner en seize cachets, suivant en cela le mode de division et d'administration des capsules de Créquy, pour les deux raisons suivantes :

a) Diminution du volume des cachets ;

b) Administration plus commode.

Nous avons d'ailleurs expérimenté ce mode d'administration de l'extrait éthéré de fougère mâle chez un de nos

camarades. M. G. B..., étudiant en médecine, était affecté depuis un an et demi environ d'un tœnia inerme qu'il avait traité sans succès par la Pelletiérine Tanret. Il y a quelques jours, après l'absorption du médicament selon les règles que nous proposons, il rendit au bout de six heures le ver qui avait une longueur de 5 mètres. Nous pouvons considérer la guérison comme définitive, quoique n'ayant pû retrouver la tête du parasite qui a dû être expulsée avec l'extrémité filiforme du tœnia et égarée dans les matières rendues; nous connaissons d'ailleurs plusieurs observations de ce fait dont une datant de un an et demi, sans récidive.

CHAPITRE IV

Des accidents causés par la Fougère mâle

OBSERVATIONS

Observation I, *Ceylan Observer* (1).

Un homme de trente ans, atteint de ténia, prit de bon matin la moitié de la mixture suivante : Extrait éthéré de fougère mâle, 42 grammes, poudre de Kamala, 12 grammes, sirop et eau de cannelle ; et l'autre moitié quelques heures après. Il fut pris de malaise, de vomissements et de diarrhée qui continuèrent pendant toute la journée. Le soir, il survint des crampes dans les mains et les orteils. Le malade succomba dans la nuit.

Autopsie. — La surface du péritoine recouvrant l'intestin était rosée, ainsi que l'épiploon. La moitié de l'intestin grêle était rétrécie. La

(1) An overdose of mâle fern, *Ceylan Observer ; Revue des Sciences médicales* T. XXI, 1883, p. 502. *Med. Times and gaz*, 14 octobre 1882. *The Lancet* 1882 T. 11, p. 630.

muqueuse de l'estomac, du duodénum, de l'iléon et d'une partie du côlon était congestionnée et le siège de nombreuses ecchymoses. De nombreux petits caillots sanguins étaient disséminés à la surface de la muqueuse.

Observation II, Freyer (1).

Un enfant de deux ans et neuf mois prend en cinq heures huit capsules renfermant chacune un gramme d'extrait et un gramme d'huile de ricin. Il tombe bientôt dans la somnolence, semble paralysé et meurt après quelques secousses convulsives. L'autopsie montre de petites hémorrhagies dans l'estomac et dans la muqueuse intestinale et une stase veineuse dans les différents organes.

L'enfant avait pris quelques semaines auparavant une dose double d'extrait, sans accident ; mais alors il n'avait *pas pris d'huile de ricin.*

Observation III, Eich (2).

Homme de cinquante-quatre ans, atteint d'ankylostomasie. De mars à septembre, on lui administra pour la cure de cette affection, à quatre reprises, une dose d'extrait de fougère mâle variant de 10 à 15 grammes. L'effet vermifuge ayant été nul, on lui prescrivit le 16 septembre, suivant le précepte de Perroncito, 30 grammes en une matinée du même extrait, à savoir : 15 grammes à huit heures du matin, une heure après son déjeuner, et 15 grammes à dix heures ; toutefois, la deuxième dose n'ayant pas été prise en entier, la quantité totale n'a guère atteint que 28 grammes.

A midi, le malade respirait difficilement et présentait l'aspect d'un

(1) Freyer. — *Therapeutische Monatschifte* 1888, s. 90.
(2) Eich. — *Deutsche med. Wochenschrift,* 1891, p. 966.

tétanique : trismus intense, abdomen rigide, sensation de constriction de la base de la poitrine, respiration lente, pouls 132, peau couverte de sueur, raideur générale, opisthotonos, réflexes patellaires très exagérés et s'accompagnant, à chaque percussion du tendon d'une contraction tétanique de tout le corps ; cyanose. Vu la constriction des mâchoires, on dut renoncer à l'idée de provoquer le vomissement à l'aide de l'apomorphine et se borner à des injections sous-cutanées de morphine et à un lavement de chloral. Entre deux et trois heures, les crises tétaniques se multiplièrent et amenèrent la mort.

Autopsie. — On trouva dans l'estomac 320 centimètres cubes de liquide jaunâtre ayant l'odeur de l'extrait de fougère ; quelques ecchymoses de la muqueuse ; le contenu du duodénum n'a pas l'odeur de l'extrait de fougère mâle, la muqueuse est rouge et congestionnée ; il en est de même du jéjunum et de la partie supérieure de l'iléon, tandis que le contenu de la partie inférieure de l'iléon, du cæcum, du côlon ascendant et transverse a l'odeur de l'extrait de fougère. La muqueuse de la partie inférieure de l'iléon est très rouge ; celle du gros intestin est saine.

Observation IV, Hofman (1).

Un enfant de cinq ans et demi prend en trois fois, 7 grammes 50 d'extrait. Mal de cœur deux heures après l'ingestion, coma après trois heures, puis secousses convulsives dans des intervalles de dix à quinze minutes, trismus et mort au bout de six heures. L'autopsie révèle de la congestion de la muqueuse intestinale sans hémorrhagies.

Observation V, Grawitz (2).

L..., débitant de boissons, âgé de soixante-trois ans, a eu autrefois une pneumonie et un érysipèle. Comme son état le comporte, c'est

(1) Hofman. — *Wiener Klin. Wochenschrift*, 1890, n° 26, s 493.
(2) Grawitz. — *Berliner Klinische Wochenschrift*, 24 décembre 1894.

un buveur, mais à un faible degré. Le 14 juin, il remarqua dans ses selles un morceau de ver rubanné et il se traita aussitôt à l'extrait de fougère mâle (dose inconnue) ; il rendit le ver avec la tête.

Le 15, il constata une diminution de la quantité de ses urines et leur couleur sombre. Bientôt son abdomen commença à grossir et ses pieds à enfler, et il rentra à la Charité le 21 juin.

Alors se montra un ictère suffisamment fort et une ascite légère, de l'œdème des extrémités inférieures, de la diminution de volume du foie et de l'augmentation de volume de la rate.

A l'analyse de l'urine, on constata un peu d'albumine, des traces d'hydrobilirubine.

A la suite, on diagnostiqua une cirrhose hépatique, et le professeur Gerhardt présenta le malade à une clinique et montra le développement de la maladie dans ses rapports immédiats avec le ver. Ensuite, il fut admis que l'alcoolisme avait développé chez le malade une cirrhose du foie et que par l'emploi de l'extrait de fougère mâle, une exacerbation suraiguë de l'affection se serait développée.

La marche de la maladie fut très rapide, à l'encontre de ce qu'il arrive généralement dans le développement de la cirrhose hépatique ; l'hydropisie se montra rapidement, ainsi que la gêne respiratoire et la cardiopathie ; les diurétiques furent sans effet, ainsi qu'une ponction abdominale faite le 3 juillet, qui donna issue à trois litres de liquide séreux, jaune citrin.

Peu de temps après, le malade quitta la clinique sur sa demande, et comme nous l'avons appris plus tard, il succomba bientôt à sa maladie.

Observation VI, Grawitz (1).

Un autre cas a également trait à un garçon de café, qui, comme le précédent, était syphilitique, et présentait en outre un catarrhe sto-

(1) Grawitz. — *Loc. cit.*

macal chronique dû à l'alcoôlisme. Il avait également un tœnia qu'il traita avec de l'extrait de fougère mâle, ce qui augmenta ses douleurs d'estomac. Un matin survinrent des vomissements, puis quelque temps après de l'ictère. A son entrée à l'hopital, on constata une cirrhose hépatique. Le malade mourut après deux mois de séjour à la Clinique. A l'autopsie, on constata un foie volumineux et rigide, qui par endroits, surtout au niveau du hile, laissait voir une légère congestion.

Observation VII, Paltauf (1).

Un malade absorbe, pour le traitement d'un tœnia, 4 grammes et demi d'extrait éthéré de fougère mâle après un jour de diète. Ce malade était syphilitique et avait subi deux cures par les frictions mercurielles. On observa chez lui de la dilatation de la pupille et de l'*amaurose*. Une demi-heure après, vomissements, *ictère prononcé ;* douleurs stomacales violentes, soif, cyanose, selles abondantes, dyspnée, crampes, convulsions dans les mains et les pieds, collapsus et *mort* en treize heures et demie.

Observation VIII, Grawitz (2).

Un malade qui exerçait le profession de garçon de café, âgé de vingt-six ans, souffrait depuis trois ans d'un tœnia et avait déjà essayé deux cures au moyen de l'extrait de fougère mâle. Peu de temps après son entrée à la clinique il avait eu de l'ictère; on diagnostiqua une cirrhose hépatique. Il est à remarquer que le malade avouait depuis longtemps avoir contracté la syphilis. La maladie avait plutôt dans ce cas revêtu une allure bénigne. Aussi le malade

(1) Paltauf. — *Prager médicinische Wochenscrift*, 1892, nos 5 et 6.
(2) Grawitz. — Loc. cit.

pouvait quatre semaines après sortir de la clinique complétement guéri.

Observation IX, Grawitz (1).

Une autre observation est celle d'un forgeron âgé de quarante ans, qui se plaignait depuis cinq ans. A cette époque il remarqua qu'il était porteur d'un tœnia et tenta trois cures au moyen de l'extrait de fougère mâle. A la suite survinrent des douleurs d'estomac, des vomissements après des aliments acides. Plus tard arriva l'ictère, et après son entrée dans la clinique, on constata une cirrhose hépatique dont les symptômes étaient évidents. Après six semaines, le malade sort de l'hôpital beaucoup amélioré.

Observation X, Spencer Cobbold (2).

Un enfant de sept ans, après l'ingestion de 3 grammes et demi a de l'ictère ; un autre, après 10 grammes, des accidents non décrits.

Observation XI (Personnelle.)

J..., sous-officier, âgé de vingt-sept ans, entaché d'impaludisme et très probablement d'alcoolisme, a contracté le tœnia en Afrique. A son retour en France, il éprouve quelques coliques suivies de diarrhée abondante dans laquelle il constate la présence de fragments de tœnia. Il se traite par la médication suivante :

La veille, diète lactée et lavement avec :

Sulfate de soude	ââ 15 grammes.
Feuilles de sève.....	
Eau.....	500 grammes

(1) Grawitz. — Loc. cit.
(2) Spencer Cobbold. — *The Lancet*, 1882, II, p. 683.

Le lendemain matin à jeun, il prend dans l'espace d'un quart d'heure 16 capsules renfermant chacune :

Extrait éthéré de fougère mâle.....	0,50 centigrammes
Calomel.....	0,05 —

Il prend après, à quelques minutes d'intervalle, 6 perles d'éther, et trois quarts d'heure après, 40 grammes d'huile de ricin.

Une heure après, il est pris de nausées, de vomissements fréquents, de coliques violentes avec diarrhée, de douleurs dans l'hypocondre droit, s'irradiant dans l'épaule droite. Céphalalgie intense, éblouissements et vertiges, faiblesse et courbature générales. Le malade se couche.

A trois heures de l'après-midi, il expulse un tœnia, mais sans la tête. Ces symptômes persistent toute la journée et sont traités par le lait, du thé chaud, et un cataplasme laudanisé sur le ventre.

Le lendemain, le malade présentait une forte coloration ictérique : cet ictère persista un mois et disparut à la suite d'une médication appropriée (calomel, eau de Vichy).

Trois mois après, le sujet rendait de nouveau des cucurbitains et se traite cette fois avec un succès complet par l'ambélate d'ammoniaque dont il prend 0,40 cent. à jeun, avec de l'huile de ricin.

Observation XII (Personnelle)

X...., âgé de cinquante-cinq ans, employé au laboratoire d'histoire naturelle, est un homme d'une santé délicate, assez anémié et qui n'est peut-être pas exempt d'antécédents spécifiques. S'apercevant qu'il rendait, mais presque toujours en dehors des selles, des anneaux de tœnia, il se traite par la méthode de Créquy; la veille diète, et le lendemain il absorbe 16 capsules contenant chacune :

Extrait éthéré de fougère mâle.....	0,50 centigrammes
Calomel.....	0,05 —

Il expulse un tœnia incomplet. Ce tœnia, comme nous l'avions prévu, grâce à cette particularité qu'il était rendu en dehors des selles, était un tœnia inerme, opinion confirmée du reste par l'examen microscopique (caractères distinctifs de l'utérus et des œufs).

Le sujet est pris, deux heures environ après l'ingestion du médicament, de troubles gastriques intenses : nausées, vomissements, douleurs stomacales, coliques violentes, diarrhée abondante.

Outre ces symptômes du côté de l'appareil digestif, pourtant très accusés, il présenta de l'amblyopie ; ses pupilles étaient très dilatées, et le malade comparait l'état dans lequel se trouvait sa vision à celui dans lequel l'avait mis autrefois des instillations d'atropine.

Le lendemain le malade présentait une teinte subictérique assez prononcée qui cependant cédait au bout de quelques jours.

Ayant eu un succès incomplet, il se traite de nouveau quatre mois plus tard, d'après la méthode suivante :

La veille, diète.

Le lendemain matin à sept heures, infusion avec :

Feuilles de séné.....	10 grammes
Eau.....	100 grammes

édulcorée avec 30 grammes de sirop d'écorces d'oranges amères.

A sept heures et demie, il absorbe le contenu d'un flacon de Pelletiérine Tanret, en deux fois, à un quart d'heure d'intervalle; chaque dose est additionnée d'une petite quantité d'eau.

A huit heures, il prend 20 grammes d'eau-de-vie allemande dans un verre d'eau sucrée, et à onze heures, il expulse un tœnia inerme avec sa tête.

Cet excellent résultat avec la Pelletiérine n'est pas étonnant, car nous savons que d'après Bérenger-Féraud (1) c'est le remède spécifique

(1) Bérenger-Féraud. — *Leçons sur les tœnias de l'homme.*

pour le tœnia inerme. Le seul tort de ce médicament est son prix de revient (10 fr. le flacon).

Observation XIII, Bayer (1)

Femme de vingt-six ans à laquelle un médecin avait ordonné des capsules contenant parties égales d'extrait de grenadier et d'extrait éthéré de fougère mâle, soit 2 gr. 50 de chaque par capsule.

La malade prit d'abord trois capsules, vomit et expulsa une partie de son tœnia; comme la tête restait encore, elle prit quatre nouvelles capsules, soit plus de 17 grammes d'extrait de fougère mâle et autant de grenadier.

Elle ne rendit pas de nouveaux fragments de ver mais les vomissements et la diarrhée continuèrent intenses jusqu'au lendemain soir. A ce moment, faiblesse extrême, syncopes et finalement état soporeux qui dura trente heures et ne se dissipa que sous l'influence d'excitations énergiques et répétées.

Elle revint enfin à elle, mais complètement aveugle de l'œil gauche dont la pupille dilatée ne réagissait pas sous l'influence de la lumière.

L'examen ophtalmoscopique est négatif. L'acuité visuelle de l'œil droit est abaissée. La vue revint peu à peu, mais la malade ne fut rétablie qu'au bout de quinze jours.

Observation XIV, Masius (2)

Un nommé X..., âgé de vingt-huit ans, très anémié, d'une faiblesse excessive, présente à l'examen microscopique des selles de nombreux œufs d'ankylostomes.

(1) Bayer.— *Prager Médicinische Wochenschrift,* 10 octobre 1888, 41.
(2) Masius. —*Bulletin Académie royale de Belgique.* T. IX, n° 6. 1895.

Le malade prend trois jours 10 grammes d'extrait éthéré de fougère mâle qui ne provoquent d'autres symptômes que des nausées et quelques selles liquides. Il évacue plusieurs centaines d'ankylostomes. Il se couche bien portant et se réveille ne voyant plus. Dans la nuit, brusquement, s'était déclarée une amaurose complète des deux yeux, avec dilatation maximale et immobilité des deux pupilles à tous les modes d'investigation. A l'examen ophtalmoscopique pratiqué par M. Nuel, on constate simplement une anémie prononcée de la papille et de la rétine. Les artères centrales sont rétrécies, les veines normales.

Dans la suite l'atrophie du nerf optique s'établit et la cécité devint définitive.

Observation XV, Masius (1).

Z... est malade depuis plusieurs années. Pâleur de la peau et des muqueuses portée à l'extrême. Faiblesse très grande. Nombreux œufs d'ankylostomes dans les selles. Il prend le premier jour 10 grammes d'extrait éthéré de fougère mâle. Il n'est nullement incommodé; quelques heures plus tard, il a plusieurs selles dans lesquelles on trouve une centaine d'ankylostomes. On lui redonne le lendemain 8 grammes qui provoquent dans la journée des selles avec évacuation d'ankylostomes. Le malade se repose un jour, puis prend une nouvelle dose de 8 grammes d'extrait.

Pendant la nuit, le malade a été frappé d'amblyopie amaurotique, au réveil, il n'y voit presque plus. C'est à peine s'il aperçoit les mouvements de la main appliquée contre l'œil gauche. L'examen ophtalmoscopique, fait par M. Nuel. décèle une anémie capillaire de la papille et de la rétine. Les pupilles sont dilatées à leur maximum, et

(1) Masius. — *Loc. cit.*

d'une immobilité complète. Après de longs mois, la vision s'est améliorée quelque peu. L'œil droit voit les mouvements de la main et compte les doigts à six mètres de distance; l'œil gauche les compte quand ils sont appliqués contre lui. Le malade reconnaît les couleurs (laine colorée), sauf le vert qui est gris; le violet est difficilement distingué du bleu. Les pupilles restent dilatées, mais la gauche réagit faiblement à la lumière.

Observation XVI, E. Grosz (1).

Malade de vingt-neuf ans qui avait déjà une certaine faiblesse de la vue à gauche, mais dont l'œil droit fonctionnait d'une façon tout à fait normale. Souffrant depuis quelques mois de troubles stomacaux, il prit le 9 janvier d'abord de l'huile de ricin, puis 32 capsules d'extrait éthéré de fougère mâle et d'extrait d'écorce de grenadier. Le jour même il se sentit mal. Le lendemain survinrent la perte de connaissance et la diarrhée, et le 11 janvier (deux jours après l'absorption des médicaments), cécité complète.

A l'examen, à la Clinique ophtalmologique, le 15 janvier, on constata une dilatation énorme des pupilles; le fond de l'œil était normal des deux côtés. La cécité persistait. Le 21 janvier se montra la décoloration des papilles et depuis commença à se développer une atrophie des nerfs optiques de plus en plus prononcée.

Observation XVII, Schlier (2).

Une personne âgée de vingt-deux ans prend le 4 mars 7 gr. 50 d'extrait frais de fougère mâle, autant de poudre et une heure après *une*

(1) E. Grosz. — *Mouvement thérapeutique et médical.*
(2) Schlier. — *Münich Med. Wochenschrift*, 1890, nº 32.

cuillerée d'huile de ricin. Après neuf heures, malaise, céphalalgie, vomissements, diarrhée avec coliques. Le 5 mars, un peu d'assoupissement, coloration ictérique du visage ; le 6 mars, cœur très fréquent, (pouls = 144), respiration très superficielle. T. = 39° 5, absence du réflexe de la déglutition, évacuations involontaires ; puis, amaurose, pupilles immobiles, réflexe cornéen presque nul ; le soir, collapsus, légère albuminurie. Amélioration dès le quatrième jour, mais lente.

Observation XVIII, Freyer (1).

Un médecin prend 4 grammes d'extrait. Il a des hoquets, une sueur froide, des vertiges et du tremblement ; puis des vomissements et de la diarrhée et une perte de connaissance qui dure une heure. Guérison le lendemain.

Observation XIX, Fuchs (2).

Une personne adulte, après 15 grammes d'extrait de fougère mâle, a un évanouissement, puis des vertiges pendant trois jours. Un enfant a des troubles avec une dose de 6 grammes.

Observation XX, inédite (3).

J. B..., âgé de neuf ans et demi, rend dans ses selles depuis cinq mois de nombreux anneaux de tœnia. On lui prescrit la potion suivante :

Extrait éthéré de fougère mâle	4 gr.
Calomel	0 gr. 10.
Sirop	40 gr.
Eau	80 gr.

(1) Freyer. — Loc. cit.
(2) Fuchs. — *Wiener med. Blatter*. 1881. S. 1574.
(3) Communiquée par M. le docteur Vallet, médecin de la marine.

A huit heures du matin, il prend le tiers de la portion, un quart d'heure après, nouveau tiers, qu'il rend au bout de cinq minutes. A huit heures et demie, il absorbe le reste de la potion. Cette ingestion est suivie de vomissements très douloureux. A neuf heures, il prend 30 grammes d'huile de ricin. Les vomissements recommencent avec une diarrhée très abondante contenant de nombreux anneaux de tœnia et dont l'odeur rappelle fortement celle de l'extrait éthéré de fougère. A neuf heures et demie, on constate que l'enfant est très abattu, répond à peine aux questions, les yeux sont légèrement déviés, les extrémités sont froides et le pouls défaillant. Les nausées persistent, ainsi que les douleurs stomacales et les coliques qui sont intolérables, pendant une demi-heure. Par instants l'enfant sort de sa torpeur, réveillé par de légères secousses convulsives. Les douleurs cèdent à l'application d'un cataplasme laudanisé très chaud, et vers midi l'état était tout à fait satisfaisant. L'examen des selles a permis de retrouver la tête d'un tœnia inerme : la longueur du parasite n'a pu être évaluée, à cause de l'extrême fragmentation (presque anneau par anneau) de celui-ci.

A ces observations, assez nombreuses, comme on le voit, que nous avons pu recueillir et les seules, croyons nous, que possède la littérature médicale, il convient d'ajouter, pour être complet, les faits suivants, qui, trop succinctement rapportés pour former de véritables observations, n'en ont pas moins leur importance.

Keinlein (1) a publié un cas mortel, sans pouvoir donner de détails.

(1) Keinlein. — *Bermerkungen über den Ursprung, die Entwicklung, die Ursache, symptome und Heilart des oreiten Bandwurms in den Gedarmen des Menschen.* Wien, 1812.

Dans Schmidt's Jahrbücher (1), on trouve la relation de plusieurs cas d'accidents, dans lesquels on a noté trois ou quatre fois de l'ictère et deux fois de l'amaurose.

Plus tard, en 1881, Quirll (2) a fait aussi connaître un cas mortel, mais sans mentionner dans quelles conditions.

Bérenger-Féraud (3) a observé plusieurs fois d'assez graves accidents toxiques intéressant généralement l'appareil digestif; dans un cas particulier le malade, outre de très violentes coliques, « fut pris d'une syncope avec quelques convulsions, pouvant faire croire à un commencement d'attaque d'épilepsie. »

Enfin, Von Parona et Menche (4) ayant employé l'extrait de fougère mâle contre l'ankylostome duodénal chez des mineurs du Saint-Gothard et chez des briquetiers atteints d'anémie parasitaire, ont observé plusieurs cas d'albuminurie avec cylindres.

(1) Schmidt's Jahrbucher, 1882, S. 28.

(2) Quirll. — *Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Extractum filicis maris Diss.* Berlin 1888, S. II.

(3) Bérenger-Féraud.— *Bull. génér. de Thérapeutique,* CX, 1886, p. 481.

(4) *Zeitsch. f. Klin. Medicin.,* 1883, S. 171.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES OBSERVATIONS

NUMÉRO de L'OBSERVATION	AUTEUR	MALADE	AFFECTION	AGE	DOSE en GRAMMES	ACCIDENTS
I	*Ceylan Observer.*	Homme.	Tœnia.	30	42	Vomiss., diarrhée, crampes, mort.
II	Freyer.	Enfant.	?	3	8	Somnolence, stupeur, convulsions et mort.
III	Eich.	Homme.	Ankylostome	54	30	Accidents tétaniformes intenses et mort.
IV	Hofman.	Enfant.	?	5 1/2	7,50	Vomissements, convulsions, trismus et mort.
V	Grawitz.	Homme.	Tœnia.	63	?	Ictère, hydropisie, albuminurie et mort.
VI	Grawitz.	Homme.	Tœnia.	?	?	Vomissements, ictère et mort.
VII	Paltauf.	Homme.	Tœnia.	?	4,50	Vomissements, ictère, amaurose, convulsions et mort.
VIII	Grawitz.	Homme.	Tœnia.	26	?	Ictère, guérison.
IX	Grawitz.	Homme.	Tœnia.	40	?	Vomissements, ictère, amélior.
X	Spencer Cobbold	Enfant.	?	7	3,50	Ictère.
XI	Obs. personnelle	Homme.	Tœnia.	27	8	Vomis., vertiges, ictère, guérison.
XII	Obs. personnelle	Homme.	Tœnia.	55	8	Vomissements, ictère, amblyopie, guérison.
XIII	Bayer.	Femme.	Tœnia.	26	17,50	Vomissements, syncopes, collapsus, amaurose et guérison.
XIV	Masius.	Homme.	Ankylostome	28	10	Amaurose et cécité définitive.
XV	Masius.	Homme.	Ankylostome	?	10	Amaurose et amélioration.
XVI	Grosz.	Homme.	?	29	16,50	Vomissements, amaurose et cécité complète.
XVII	Schlier.	Femme.	?	22	7,50	Vomissements, convulsions, albuminurie, amaurose, amélior.
XVIII	Freyer.	Homme.	?	?	1	Vomissements, syncopes, guérison
XIX	Fuschs.	Homme.	?	?	15	Perte de connaissance et vertiges.
XX	Obs. personnelle	Enfant.	Tœnia.	9 1/2	4,50	Vomissements, convulsions légères, guérison.

CHAPITRE V

Symptomatologie et causes des accidents observés. Statistique

Du tableau ci-dessus qui contient en résumé les vingt observations que possède actuellement la science, on peut déduire facilement les différents symptômes et accidents d'intoxication auxquels donne lieu l'administration de l'extrait éthéré de fougère mâle; de plus, le nombre des faits rapportés est suffisant pour permettre d'établir une statistique de la fréquence de ces divers accidents et de la façon dont ils se groupent.

§ I. — **Symptomatologie.**

Les troubles les plus habituels, et partant les moins graves, intéressent l'appareil digestif. Le malade dont le malaise augmente de minute en minute, est pris d'une soif intense à laquelle succèdent des nausées et des éructations très violentes, accompagnées d'une espèce de sensation très pénible de constriction de la base de la poitrine et de douleurs

stomacales intolérables. Quelquefois le réflexe de la déglutition est aboli (Obs. XVII). A ces nausées font suite des vomissements incoercibles et fréquents, dont l'odeur rappelle celle de l'extrait éthéré de fougère. L'abdomen est ballonné, tendu et rigide. Bientôt survient la diarrhée; les selles sont le plus souvent abondantes et multiples, et les évacuations offrent parfois la caractéristique d'être absolument involontaires (Obs. XVII).

Dans les cas bénins, l'état général n'est pas trop inquiétant : cependant, il peut exister une céphalalgie parfois assez intense, de la gêne de la respiration, une légère élévation de la température, coïncidant avec une petite accélération du pouls, quelques courtes lipothymies, des crampes passagères, et enfin un état de somnolence et d'hébétude du sujet (Obs. XIII, XVII, XVIII, XIX et XX).

Dans les cas plus graves, outre les symptômes digestifs qui sont là très accusés, on se trouve en présence d'un long cortège de troubles du système nerveux central. Les symptômes nerveux débutent le plus souvent par une céphalalgie intense suivie de vertiges : le malade titube, voit tout tourner autour de lui, est pris de sueurs profuses, jusqu'au moment où il tombe dans une somnolence voisine du coma, accompagnée de crampes persistantes, d'où il est tiré de temps en temps par de fortes secousses convulsives dans tous les membres, pouvant faire croire à un commencement d'attaque d'épilepsie (1) (Obs. II, IV, VII et XX).

Dans quelques cas alors, presque foudroyants, après une brève période d'excitation, le malade offre immédiatement l'aspect d'un tétanique : la température s'élève très vite et très haut ; la raideur de tous les muscles et en particulier de

(1) Berenger-Feraud. — Loc. cit.

ceux des mâchoires fait son apparition et augmente très rapidement : le *trismus* est intense, la déglutition impossible, les contractions convulsives sont très douloureuses, et amènent souvent, par leur fréquence et leur persistance, la courbure du tronc en opisthotonos. Dans ce cas, le malade succombe très rapidement, malgré l'emploi de la morphine et du chloral (Obs. I, II, III, IV et VII).

A l'autopsie, on constate tout d'abord que la surface du péritoine est rosée, ainsi que celle de l'épiploon. On remarque le plus souvent la présence dans l'estomac d'une petite quantité de liquide jaunâtre dont l'odeur rappelle celle de l'extrait éthéré de fougère. Dans l'intestin grêle et le gros intestin la présence de ce liquide n'a jamais été remarquée.

On note une stase veineuse dans la plupart des organes de l'appareil digestif. La muqueuse stomacale est rouge, congestionnée et ecchymotique, à la surface de cette muqueuse sont disséminés de petits caillots sanguins, car de place en place il s'est fait de petites hémorrhagies. Ces mêmes caractères se retrouvent, plus ou moins accentués, à la surface muqueuse des deux intestins. En résumé, on trouve surtout des lésions d'irritation gastro-intestinale, allant quelquefois jusqu'aux suffusions sanguines.

L'intoxication a aussi un retentissement très marqué sur les organes annexes de la digestion. On voit assez souvent le malade présenter une teinte ictérique ou du moins subictérique.

L'influence nocive de l'extrait de fougère amène dans le foie, d'après Grawitz (1), une destruction exagérée des globules rouges, suivie d'un ictère, le plus souvent assez apparent. Cette affirmation a pour point de départ une analyse du

(1) Grawitz. — *Loc. cit.*

sang, dans laquelle, la numération des globules, pratiquée avant et après l'ingestion de la fougère, a montré une différence en moins dans le second cas.

De plus, le médicament paraît jouer un rôle important dans la production consécutive d'une cirrhose hépatique (Obs. V, VI, VII, VIII et IX). Pour être vrai, il faut faire remarquer ici que dans trois cas de cirrhose hépatique, l'apparition de cette affection a été facilitée par des antécédents alcooliques et syphilitiques, ayant fait du foie un *locus minoris résistantiæ* (Obs. V, VI et VIII). Cependant, chez un quatrième malade, qui était exempt de ces antécédents, la fougère paraît avoir déterminé à elle seule l'affection hépatique. A l'ictère signalé s'ajoute parfois de l'hydropisie généralisée, en particulier de l'œdème des membres inférieurs, et de l'ascite ayant dans un cas (Obs. V) nécessité une ponction abdominale (Obs. V, VI, VII, VIII, IX, X, XI et XII).

Dans les cas, rares il est vrai, et mal observés, où l'on a pris soin d'examiner les urines des malades, on a constaté la diminution de leur quantité, en même temps que leur couleur sombre. L'analyse y a démontré la présence de l'albumine (Obs. V et XVII), d'où on peut conclure à l'existence d'une néphrite, opinion confirmée par la présence de cylindres rénaux (Von Parona et Menche (1).

La glycosurie a été plusieurs fois observée, mais il paraîtrait, d'après les récentes expériences de Prévost et Paul Binet (2), que ce fait reposerait sur une erreur d'interprétation, l'urine serait réductrice de la liqueur cupro-potassique, non par suite de la présence du sucre, mais par suite de l'élimination de l'extrait éthéré de fougère.

(1) Von Parona et Menche — *loc. cit.*

(2) Prévost et Paul Binet. — *Revue méd.*, Suisse romande, mai 1891, t. XI, p. 269.

Enfin, il est un organe pour lequel l'élément toxique de la fougère semble avoir une prédilection marquée : c'est l'organe de la vision. Dans plusieurs observations, nous avons noté des troubles visuels passagers, de l'insensibilité cornéenne, de la dilatation et, dans un cas, de la constriction pupillaire, de l'immobilité des pupilles et enfin un état amblyopique plus ou moins accentué. Dans ces cas (Obs. XI, XIII et XVII), ces troubles, quoique assez intenses ne furent pas de longue durée et cédèrent rapidement. Malheureusement, il n'en est pas toujours ainsi : chez quatre malades l'amaurose persista, et la cécité devint définitive. L'examen ophtalmoscopique fut pratiqué quatre fois; dans un cas, il fut négatif (Obs. XIII), mais dans les trois autres cas (Obs. XIV, XV et XVI), il montra une anémie très prononcée de la papille et de la rétine qui étaient décolorées; les artères centrales étaient rétrécies, mais les veines étaient normales. Consécutivement, il se fit une atrophie complète des nerfs optiques.

§ II. — **Causes des accidents.**

Quelles sont les principales causes des accidents si divers dont nous venons de donner la symptomatologie? Elles peuvent se résumer ainsi :

1° L'activité plus ou moins grande de l'extrait employé, activité variant avec les différents facteurs que nous avons signalés dans notre chapitre sur l'emploi thérapeutique;

2° La dose trop forte d'extrait prescrite : dans la prescription, il faut tenir compte de l'affection à traiter : dose faible contre la tœniasie, plus forte contre l'ankylostomasie;

3° La présence dans le tube digestif de corps gras et en particulier d'huile de ricin, favorisant l'absorption de la filicine. Nous verrons dans notre chapitre d'expérimentation ce qu'il faut penser de cette assertion (Obs. II) ;

4° La répétition de la médication plusieurs jours de suite (Obs. XIV et XV) ;

5° L'état de faiblesse et d'anémie du sujet (cas d'amaurose fréquents chez les ankylostomasiés) ;

6° L'idiosyncrasie déjà signalée ;

7° Les lésions du foie pouvant exister à l'état latent surtout chez les alcooliques et les syphilitiques ;

8° Les altérations des reins s'opposant à l'élimination par les urines de la quantité plus ou moins grande d'acide filicique absorbée.

En résumé, dans les cas d'accidents, l'intensité des symptômes observés est en rapport immédiat avec l'état général du malade : plus le sujet sera affaibli, anémié, et présentera d'antécédents morbides, plus il sera éprouvé par le toxique.

§ III. — **Statistique**.

Du tableau récapitulatif de nos observations, nous pouvons déduire la statistique suivante : sur vingt cas bien observés, nous avons :

1° Sept cas mortels, d'où une moyenne de.... 35 0/0 ;
2° Treize cas d'accidents de l'appareil digestif. 65 0/0 ;
3° Neuf cas d'accidents nerveux..... 45 0/0 ;
4° Huit cas d'accidents oculaires..... 40 0/0.

Ces symptômes se groupent entre eux de différentes manières. Nous trouvons :

1° Quatre fois des symptômes de troubles de l'appareil digestif, du système nerveux central et des yeux ;

2° Six fois des symptômes de troubles de la digestion et du système nerveux central, sans aucune modification du côté de l'appareil visuel ;

3° Cinq fois des troubles de l'appareil digestif, sans aucune perturbation du côté du système nerveux central et de l'appareil visuel ;

4° Deux fois des symptômes du côté du système nerveux central et des yeux, sans troubles digestifs ;

5° Trois fois des symptômes du système nerveux central, sans troubles digestif ni oculaires ;

6° Trois fois des symptômes oculaires, sans modifications de l'appareildigestif, ni du système nerveux central ;

7° Une fois de l'albuminurie.

CHAPITRE VI

Action physiologique de la fougère mâle. Historique

Un fort petit nombre d'auteurs ont étudié l'action physiologique des principes actifs de la fougère mâle. Cependant Rulle (1), et plus tard Quirll (2), ont fait paraître quelques recherches sur la toxicité de l'extrait de fougère mâle et de l'acide filicique.

Le premier travail vraiment important paru à ce sujet, dû à J.-L. Prévost et Paul Binet (3), date de 1891. Ces auteurs ont expérimenté la toxicité de l'extrait éthéré de fougère mâle sur les animaux. En premier lieu sur les animaux à sang chaud (chat, lapin, cobaye, rat et pigeon), l'ingestion stomacale a produit des phénomènes très remarquables de troubles gastro-intestinaux et nerveux (paralysies et rigidité

(1) Rulle. — *Ein beitrag zur Kenntniss einiger Bandwarmmittell und deren Anwendung-Dissertatio.* Dorpat 1867.

(2) Quirll. — *Experimentelle Untersuchungen ueber die Wirkung des Ext. Fil. mar. Dissertatio.* Berlin 1888, S. II.

(3) J.-L. Prévost et Paul Binet. — *Revue de la Suisse Romande*, XI, p. 269.

musculaire). L'injection sous-cutanée et plus encore l'intra-péritonéale ont été suivies de symptômes très graves amenant parfois la mort par dyspnée progressive et arrêt du cœur, malgré la respiration artificielle. L'injection intra-veineuse à laquelle ne se prête guère l'extrait de fougère, même émulsionné, a donné les résultats suivants : la pression artérielle a baissé et la mort est survenue brusquement par arrêt du cœur, qui se systole, devient rigide et inexcitable.

A l'autopsie des animaux intoxiqués, on trouve de l'irritation gastro-intestinale avec, dans le cas d'injection intra-péritonéale, de la congestion du réseau vasculaire sous-séreux; les mouvements vermiculaires de l'intestin sont diminués, ou même totalement abolis. Le cœur est fortement contracté et dur. Le sang est noir, asphyxique, mais il se réoxyde aisément à l'air. Au spectroscope, pas de raie de méthémoglobine. Il en est de même du sang défibriné laissé un certain temps en contact avec l'extrait de fougère. La rigidité des muscles qui précède souvent la période agonique est très accusée et persistante. L'urine réduit la liqueur cupro-potassique par élimination, car la réaction de la phénylhydrazine prouve qu'elle ne contient pas de sucre.

Une propriété curieuse de l'extrait de fougère est son action sur la cornée qu'elle insensibilise complètement à la façon de la cocaïne; en plus de cette insensibilisation, on constate une légère irritation (rougeur et larmoiement) de la conjonctive, toute passagère d'ailleurs. La pupille, quoique un peu contractée dans certains cas, n'est guère modifiée.

Chez les animaux à sang froid, l'injection sous-cutanée pratiquée dans le sac lymphatique dorsal de la grenouille amène une inertie progressive de l'animal avec contracture des muscles qui deviennent inexcitables. Le cœur se ralentit

et finit par s'arrêter. L'action de la fougère sur les centres nerveux est à la fois centrale et périphérique (Méthode de Bernard-Kollikër).

Des sangsues immergées dans un bain très étendu de fougère meurent en trois heures

Sur le protoplasma, l'extrait de fougère a une action directe, puisqu'il en entrave l'action oxydante sur la teinture de gaïac (Méthode de Lauder Brunton et Cash).

En résumé, d'après Prévost et Paul Binet, la mort survient chez les animaux intoxiqués par l'entrave apportée au fonctionnement du cœur et à la respiration, et ces auteurs terminent leur travail par cette phrase (1) : « L'extrait de fougère paraît avoir une action spéciale sur le protoplasma d'où découlent les divers symptômes que nous avons observés, et en particulier son action sur les muscles qui deviennent rigides. »

Poulsson (2) en 1892, a étudié à son tour les effets physiologiques de la fougère mâle en traitant de main de maître l'action générale de l'acide filicique ; il a repris les expériences de Prévost et Paul Binet et est arrivé aux mêmes conclusions que ces auteurs dont il a, en quelque sorte, contrôlé et complété les affirmations. Voici en quelques mots les résultats de son expérimentation : Lorsque l'acide filicique est administré à forte dose à un lapin, il détermine d'abord du côté de l'estomac et de l'intestin des phénomènes d'irritation. Une douzaine d'heures après, on voit survenir, comme premier phénomène général, une faiblesse musculaire qui se montre d'abord dans les extrémites postérieures et qui se

(1) Prévost et Paul Binet. — Loc. cit. p. 292.

(2) Poulsson.— *Archiv. für. ex perimentelle pathologie und pharmakologie.* 1892, p. 12 et suivantes.

caractérise plus tard comme une paralysie ascendante de la moelle. A cette paralysie du train postérieur se joint bientôt une exagération de l'irritabilité réflexe et on voit apparaître petit à petit des contractions spontanées, de véritables convulsions qui sont cependant moins prononcées que si le poison est administré en injection intraveineuse. La paralysie montant, l'animal finit par ne plus pouvoir respirer que très péniblement, et succombe généralement par paralysie respiratoire. Le cœur, petit à petit, se paralyse également.

Comme travail d'expérimentation physiologique nous devons encore signaler celui de Grawitz (1). Cet auteur ayant observé de l'ictère consécutif à l'emploi de la fougère mâle, l'a attribué à une destruction exagérée des globules rouges et a basé son affirmation sur l'observation suivante :

On fait à une jeune domestique âgée de vingt-cinq ans, bien constituée, une saignée veineuse : dans le sang, on trouve le 9 avril 4.700.000 globules rouges, 7.000 globules blancs, 22 0/0 de résidu de sang et 9,89 0/0 de résidu de sérum.

Le 10 avril, on amène l'expulsion de deux ténias armés au moyen de 10 grammes d'extrait éthéré de fougère mâle, mélangé d'huile de ricin.

Le 12 avril, à l'analyse du sang, on trouve : 4.200.000 globules rouges, 6.000 globules blancs, 20,09 0/0 de résidu de sang et 9,48 0/0 de résidu de sérum.

Le 13 avril, 4,500,000 de globules rouges, 4,000 de globules blancs, 20,86 0/0 de résidu de sang et 9,60 0/0 de résidu de sérum.

Le 24 avril, 4,500,000 globules rouges, 8,000 globules

(1) Grawitz. — Loc. cit.

blancs, 21,20 0/0 de résidu de sang et 10,50 0/0 de résidu de sérum.

Aucun de ces auteurs n'a étudié l'action de la fougère mâle et de l'acide filicique sur l'organe de la vision ; les professeurs japonais Katayama et Okamoto (1) qui ont reproduit expérimentalement l'amaurose chez des chiens n'ont pas du tout entrepris de faire l'anatomie pathologique de la lésion.

M. Van Aubel (2) qui a repris les expériences des auteurs japonais tend à expliquer l'amaurose, mais sans preuves à l'appui, par la raison suivante : « L'excitation que l'acide filicique produit du côté du système nerveux central et de la moelle notamment, finit par envahir également le système du grand sympathique, d'où dilatation des pupilles qui constitue le premier symptôme inquiétant. Cette excitation se transmet également aux nerfs vaso-moteurs et détermine la contraction des artères centrales de la rétine ; de là, pâleur de la papille et atrophie subséquente du nerf optique par défaut de suc nutritif. »

Tout dernièrement, il y a un mois à peine, M. Masius (3) qui a pu expérimentalement réussir à produire l'amaurose chez deux chiens a donné les conclusions suivantes, tirées d'un examen anatomo-pathologique des yeux de ces deux chiens amaurotiques : la lésion primitive du nerf optique dans l'intoxication par la fougère, qui conduit à l'amblyopie et à la cécité, est la lésion vasculaire; cette lésion consiste dans une prolifération considérable des capillaires avec infiltration cel-

(1) Katayama et Okamoto. — *Viertlejahrsschrift für gerichtliche.* Jahrgang, 1894.

(2) M. Van Aubel. — *Bulletin de l'Académie royale de médecine* de Belgique, 1895, t. IX, nº 8, p. 318.

(3) M. Masius. — *Semaine médicale*, décembre 1895.

lulaire de l'espace périvasculaire. Elle détermine de très bonne heure l'étranglement du nerf au niveau du trou optique : plus tard, il n'existe plus dans cet espace, qu'une masse homogène, constituant une épaisse paroi au capillaire.

Lorsque ces lésions sont très avancées, les fibres nerveuses ont disparu ; elles persistent en dernier lieu près de la rétine ; au niveau et en arrière du trou optique, l'espace laissé vide par elles est comblé par une masse trabéculaire contenant des cellules en voie de prolifération.

CHAPITRE VII

Recherches expérimentales

Nous avons essayé de compléter, dans la mesure de nos moyens, l'étude physiologique de la fougère mâle : suivent nos expériences, les résultats qu'elles nous ont donnés, et les conclusions que nous avons cru pouvoir en tirer.

§ I. — Action de la fougère mâle et de l'acide filicique sur le sang.

L'observation de Grawitz relatée dans notre chapitre précédent nous a tout d'abord conduit à expérimenter l'action de la fougère sur le sang.

1° Notre première expérience a pour but de déterminer si la capacité respiratoire du sang est modifiée par la présence dans ce sang d'une certaine quantité d'extrait éthéré de fougère mâle.

EXPÉRIENCE :

A

Sang normal (mouton).

Détermination de la capacité respiratoire par l'extraction des gaz de 50 centimètres cubes de sang introduits dans la pompe à mercure, après violente agitation de ce sang dans un flacon fermé.

Résultats obtenus :

a) Volume gazeux total.....	37 c. c. 50
b) Volume gazeux après l'absorption de l'acide carbonique par la potasse.....	9 — 45
c) Volume gazeux après l'absorption de l'oxygène par l'acide pyrogallique.....	1 — 05

En opérant par soustraction, nous avons donc pour l'oxygène le chiffre de 8 c. c. 40.

La pression manométrique était égale à 752 millimètres, la température des gaz à 15°, nous avons donc pour le volume de l'oxygène réduit à 0° sec, à la pression de 760 millimètres, au moyen de la formule de correction :

$$V = 8{,}40 \times \frac{1}{1+\alpha\ 15} \times \frac{752 - 12{,}7}{760} = 7 \text{ c. c. } 74$$

Donc, l'oxygène absorbé par 100 grammes de sang, c'est-à-dire la capacité respiratoire de ce sang est de :

$$7 \text{ c. c. } 74 \times 2 = 15 \text{ c. c. } 48$$

B

Même sang (mouton) traité par l'extrait éthéré de fougère mâle dans les proportions de 1 gramme d'extrait pour 100 grammes de sang.

Avec 50 grammes du liquide ainsi obtenu, l'extraction des gaz a fourni les chiffres suivants :

a) Volume gazeux total.....	33 c. c. 2
b) Volume gazeux après l'absorption de l'acide carbonique par la potasse.....	9 — 6
c) Volume gazeux après absorption de l'oxygène par l'acide pyrogallique.....	1 — 1

Nous en déduisons le volume de l'oxygène, soit 8 c. c. 5 ; ce qui donne pour le volume réel réduit à 0° et à 760 millimètres de pression :

$$V = 8{,}5 \times \frac{1}{1 + \alpha\ 15} \times \frac{752 - 12{,}7}{760} = 7^{cc}\ 83$$

Donc la quantité de l'oxygène absorbé par 100 grammes de ce sang, c'est-à-dire sa capacité respiratoire est égale dans ce cas à $7^{cc}\ 83 \times 2 = 15^{cc}\ 66$.

Si nous rapprochons ce chiffre de 15^{cc} 66 de celui précédemment obtenu, 15^{cc} 48, nous pouvons conclure qu'on peut considérer comme nullement modifiée par l'extrait éthéré de fougère mâle la capacité respiratoire du sang.

Nous avons en quelque sorte contrôlé ces résultats par l'examen spectroscopique et microscopique du sang :

a) L'examen spectroscopique n'a révélé aucune modification de l'hémoglobine ;

b) L'analyse microscopique n'a montré aucune altération des globules rouges.

2° L'expérience précédente sur le sang *in vitro* montre que sous l'influence de l'extrait éthéré de fougère mâle, il n'y a aucune modification essentielle du liquide sanguin ; mais nous avons pu observer des modifications physiques très nettes que nous croyons devoir signaler :

a) Le sang devient plus fluide après le contact avec l'extrait éthéré de fougère mâle ;

b) La mousse produite par agitation est peu abondante et très peu persistante.

Donc, si l'on compare ces deux sangs au point de vue de la tension superficielle, ce que l'on peut faire assez aisément à l'aide d'un compte-gouttes, celui de Ducleaux par exemple, le nombre des gouttes fournies par un même volume du sang normal et du sang contenant l'extrait, est très notablement différent :

EXPÉRIENCE

A.

Sang normal. — Pour un volume de 5 centimètres cubes introduit dans la pipette de Ducleaux, nous avons obtenu un nombre de gouttes égal à 97 avec une vitesse d'écoulement de cinq minutes et vingt secondes.

B.

Sang traité par l'extrait. — Pour un volume de 5 centimètres cubes introduit dans la pipette, nous avons obtenu

un nombre de gouttes égal à 146, avec une vitesse d'écoulement de cinq minutes et cinquante secondes.

Dans le second cas, la vitesse est donc notablement ralentie.

Nous pouvons dire comme conclusion physiologique que cette modification manifeste de la tension superficielle pourrait avoir une influence sur la vitesse circulatoire, car on sait, d'après les expériences de Poiseuille (1), que la constante K de la formule :

$$q = K \frac{H\ D^4}{L}$$

qui donne le débit sous une charge H à travers un tube capillaire de diamètre D et de longueur L, varie avec la tension superficielle du liquide considéré.

3° Mais nous avons pensé que, dans l'expérience précédente, les modifications du sang que nous avions observées pouvaient provenir surtout de la présence dans ce sang des substances grasses que contient l'extrait éthéré de fougère ; nous avons supposé que, de l'intestin, celles-ci ne passant pas dans le sang ne pouvaient par conséquent pas amener une modification semblable; aussi avons-nous cru indispensable de répéter l'expérience, en mélangeant au liquide sanguin observé le principal principe actif de la fougère : l'acide filicique :

EXPÉRIENCE

A

Sang normal. — Pour un volume de 5 centimètres cubes introduit dans la pipette de Ducleaux, nous avons obtenu un

(1) Poiseuille. — C. R.. Acad. des sciences, 1844.

nombre de gouttes égal à 110 avec une vitesse d'écoulement de 7 minutes 50 secondes.

B

Sang traité par l'acide filicique dans la proportion de 1 0/0. — Pour un volume de 5 centimètres cubes introduit dans la pipette de Ducleaux, nous avons obtenu un nombre de gouttes égal à 123, avec une vitesse d'écoulement de 9 minutes et 26 secondes.

Dans le second cas, la petite augmentation du nombre des gouttes et le léger ralentissement de la vitesse d'écoulement nous montre que la tension superficielle du liquide sanguin est peu modifiée par la présence de l'acide filicique. Nous ne pouvons donc pas affirmer que dans l'organisme vivant la présence des principes actifs de la fougère dans les vaisseaux puisse ralentir considérablement la circulation et expliquer la congestion des organes, les stases et les suffusions sanguines.

§ II. — **Action de l'acide filicique sur l'urine** (*in vitro*).

Continuant nos expériences, nous avons tâché de montrer clairement ce qu'il faut au juste penser du pouvoir réducteur de l'urine des sujets intoxiqués par la fougère, sur la liqueur cupro-potassique, pouvoir réducteur observé assez souvent. Voilà quel a été notre manuel opératoire :

EXPÉRIENCE

Nous avons fait une dissolution de 1 gramme d'acide filicique dans 100 grammes d'eau alcalinisée par la soude.

Après avoir pris 10 centimètres cubes de liqueur de Felhing (cette quantité correspondant comme on sait à 5 centigrammes de glucose), nous avons porté cette liqueur à l'ébullition, pour nous assurer que la chaleur seule ne la réduisait pas, et avec une burette graduée, nous avons versé, trois gouttes par trois gouttes, en maintenant toujours à l'ébullition, la solution d'acide filicique mentionnée plus haut. Nous avons constaté que la réduction ne s'opère qu'au bout d'un certain temps et il nous a fallu, pour l'obtenir, employer 10 c. c. 66 de la solution.

Cette réduction se produit également avec de l'urine, dans laquelle on a ajouté une quantité assez forte d'acide filicique.

Chez les sujets intoxiqués, on ne pourra donc obtenir cette réaction que dans les cas où une grande quantité d'acide filicique aura été absorbée. Cela n'empêche pas d'ailleurs une glycosurie indépendante de pouvoir coexister; mais ce fait n'a pas été bien étudié et aurait pu l'être, en caractérisant la présence du sucre par la réaction de la phénylhydrazine et la recherche de son pouvoir rotatoire. Pour élucider cette question, il sera nécessaire de faire quelques analyses d'urine dans des cas d'intoxication par la fougère.

§ III. — **Action de l'acide filicique sur les animaux.**

1° Action sur les animaux a sang froid (grenouille). — Après l'injection sous-cutanée de 2 centimètres cubes d'une solution de 1 gramme d'acide filicique dans 100 grammes d'eau alcalinisée par le carbonate de potasse, l'intoxication marche assez rapidement. L'animal s'affaiblit d'instant en instant et cette faiblesse motrice devient de plus en plus apparente. Les

mouvements restent assez longtemps coordonnés, et si on renverse l'animal sur le dos, il se remet sur ses pattes tant qu'il lui reste assez de forces. La paralysie se généralise ensuite et l'animal succombe après de légères secousses convulsives.

Pour observer de quelle manière le toxique agit sur le cœur, nous avons ainsi opéré :

EXPÉRIENCE :

Après avoir fixé une grenouille rousse sur le dos, nous avons incisé et écarté le tégument et la couche musculaire de la région précordiale. Une fois le cœur mis à nu, nous avons fait couler à sa surface plusieurs gouttes de la solution d'acide filicique à 1 0/0. Il était 9 heures 45 et le cœur battait 34 pulsations à la minute.

A 9 h. 50,	nous notons	38	pulsations.
A 9 h. 55,	—	32	—
A 10 h.	—	22	—
A 10 h. 05,	—	18	—
A 10 h. 10,	—	16	—
A 10 h. 15,	—	13	—
A 10 h. 20,	—	12	—

A partir de 10 heures 24, le cœur ne fit plus que quelques mouvements irréguliers et cessa complètement de battre 3 minutes après. Les différents muscles étaient un peu contracturés. L'acide filicique est donc un poison du cœur qui s'arrête en diastole.

Ce fait une fois acquis et, procédant par comparaison avec un autre poison du cœur, la muscarine, nous avons été amené à penser qu'il pouvait être possible de ranimer les batte-

ments du cœur au moyen du sulfate d'atropine, comme cela se produit après l'intoxication avec la muscarine.

EXPÉRIENCE

Elle ressemble de tous points à l'expérience précédente, mais, au moment précis où le cœur cesse de battre, nous faisons une application directe sur cet organe de quelques gouttes d'une solution de sulfate d'atropine au titre de 5 centigrammes de ce corps pour 10 grammes d'eau ; presque immédiatement, nous avons pu constater quelques nouvelles pulsations, mais très lentes et très faibles.

La même expérience plusieurs fois répétée nous a montré que pour que l'atropine agisse, il faut que l'imprégnation de l'organe par le toxique n'ait pas été faite avec une trop forte dose.

En injection sous-cutanée, l'atropine ne nous a pas donné de résultats.

Somme toute, cette action de l'atropine sur le cœur paralysé par l'acide filicique est trop minime pour songer à l'utiliser dans les cas d'empoisonnement par la fougère mâle.

2° Action de l'acide filicique sur les animaux a sang chaud (lapin). — Chez les animaux à sang chaud, l'intoxication par le principe actif de la fougère mâle suit la même marche et présente les mêmes caractères que chez l'homme.

EXPERIENCE

Après l'injection dans le péritoine d'un lapin d'une quantité de la solution alcaline, contenant 75 centigrammes

d'acide filicique, nous avons observé chez l'animal les phénomènes suivants :

A trois heures, dix minutes après l'injection, le cœur donnait 200 pulsations à la minute, temps pendant lequel on notait 56 mouvements respiratoires.

A trois heures dix, le cœur s'accélérait et battait 210 pulsations, tandis qu'on notait 64 inspirations. L'animal s'affaiblissait de plus en plus et réagissait de moins en moins aux excitations.

A trois heures vingt, après une assez forte secousse convulsive, le train postérieur de l'animal se paralysait complètement. Les battements du cœur étaient très faibles et impossibles à compter et la dyspnée était intense (93 inspirations). Les réflexes étaient notablement exagérés et la moindre excitation donnait lieu à un tremblement.

A trois heures vingt-cinq, l'animal se couche complètement sur le côté, respire très difficilement et meurt à trois heures vingt-six, trente-six minutes après l'injection.

L'autopsie montre des contractures musculaires; le sang est noir, asphyxique, les vaisseaux mésentériques sont remplis, l'estomac et l'intestin sont hyperhémiés. Le foie et la rate ont une coloration rouge noirâtre et présentent un piqueté hémorrhagique assez accentué. On note de la congestion du poumon. L'urine ne réduit pas la liqueur de Felhing.

§ IV. — Du rôle joué par l'huile de ricin dans la dissolution et l'absorption de l'acide filicique.

1° D'après la plupart des auteurs (Quirll, Lépine, Van Aubel), l'huile de ricin, dissolvant l'acide filicique, favorise

sa résorption et amène le plus souvent des accidents (cas de Freyer, Obs. II).

Il nous a semblé que la filicine, n'étant pas caustique, ne pouvait agir sur les parasites que si elle était dissoute dans l'intestin, et de ce fait même nous avons conclu *a priori* que l'huile de ricin ne devait jouer aucun rôle dans cette dissolution, puisque la fougère mâle avait très bien réussi dans plusieurs cas, sans adjonction de cette huile. C'est ce que nous avons démontré par les expériences suivantes :

EXPÉRIENCE

Nous avons fait une solution d'acide filicique dans l'eau additionnée de carbonate de soude, pour aider à la dissolution. Cette solution, neutralisée par l'acide chlorhydrique pour éviter la saponification, est traitée par l'huile de ricin et fortement agitée avec ce liquide. On laisse ensuite reposer, pour laisser se faire la séparation des deux liquides ; on les sépare alors en les décantant, et on fait dans chacun d'eux la recherche de l'acide filicique. La réaction caractéristique de l'acide filicique se produit dans le liquide alcalin avec tous ses caractères typiques, tandis qu'elle est nulle dans l'huile de ricin : l'huile de ricin n'a donc pris à la solution alcaline la moindre partie de filicine.

Nous aurions pu faire cette réaction de l'acide filicique par la méthode des pesées, par précipitation de la filicine par un acide, mais c'est une opération délicate ; nous avons préféré la réaction suivante : l'acide filicique traité par la potasse caustique à chaud, donne une coloration rouge ; deux solutions d'une même quantité d'acide dans l'eau alcalinisée et

dans l'huile de ricin, nous avaient donné, avant notre expérience, traitées à chaud par une pastille de potasse caustique, une coloration rouge immédiate. Cette réaction s'obtient aussi avec la soude.

2° L'acide filicique est soluble dans les milieux alcalins, tandis qu'il est insoluble dans le sulfate de soude, le sulfate de magnésie et le sel de Seignette : nous avons donc été conduit à penser qu'il pouvait l'être dans le suc intestinal, qui est un liquide alcalin, et à vérifier ce fait.

Nous avons recueilli du suc intestinal, d'après la méthode de Gautier (1) : après avoir mis à nu un mètre environ de l'intestin grêle d'un lapin, nous en avons isolé deux anses au moyen de trois ligatures. Dans l'anse supérieure ainsi formée, nous avons injecté 5 grammes de sulfate de magnésie dissous dans 7 centimètres cubes d'eau. Après avoir laissé l'animal se reposer pendant quatre heures, nous avons sectionné nos deux anses intestinales, et recueilli dans la supérieure 12 centimètres cubes de liquide, et dans l'inférieure, 3 centimètres cubes. Ces 3 centimètres cubes étaient du suc intestinal que nous avons filtré.

EXPÉRIENCE

A

Essai de la solubilité de la filicine dans le suc intestinal : la dissolution se fait et le liquide donne la réaction de la filicine. En ajoutant de l'huile de ricin, suivant la méthode indiquée

(1) Gautier. — *Traité de chimie biologique.*

plus haut, et en essayant de nouveau la réaction, celle-ci ne seproduit pas.

B

Essai de la solubilité de la filicine dans le liquide de l'anse supérieure (suc intestinal et sulfate de magnésie caractérisé par ses réactions avec le chlorure de baryum et les phosphates ammoniacaux magnésiens) : la dissolution ne se fait pas.

3° De cette série d'expériences avec l'huile de ricin, nous pouvons conclure :

a) Que l'acide filicique se dissout parfaitement dans l'intestin, sans le concours de cette huile.

b) Que le sulfate de soude ou de magnésie, arrêtant cette solubilité, pourrait peut-être être donné comme antidote dans les cas d'empoisonnement par la fougère mâle.

Cette hypothèse a besoin d'être vérifiée expérimentalement.

CONCLUSIONS

De l'ensemble de notre travail, nous pouvons déduire les conclusions suivantes :

1° La fougère mâle, administrée comme tœnifuge, donne assez souvent lieu à des accidents assez graves du côté de l'appareil digestif (vomissements et diarrhée), du système nerveux central (accidents tétaniformes), de l'organe de la vision (amaurose et cécité définitive), du foie (ictère et cirrhose), des reins (albuminurie et néphrites), suivis quelquefois de la mort du sujet (7 observations). Ces accidents sont caractérisés à l'autopsie, surtout par des stases et des suffusions sanguines.

2° De nos expériences *in vitro et in anima vili*, il appert que :

(a) La mort survient chez les sujets intoxiqués par arrêt

du cœur en diastole et de la respiration. Le sulfate d'atropine est impuissant à réveiller les contractions cardiaques.

(b) L'acide filicique est un poison du système nerveux central et des muscles.

(c) La présence de l'extrait de fougère et de la ficiline dans le sang n'en modifie pas la capacité respiratoire et en modifie très peu la tension superficielle. Au spectroscope et au microscope on ne constate aucune altération de ce sang.

(d) L'urine est réductrice de la liqueur de Felhing par élimination de l'acide filicique.

(e) C'est à tort que certains auteurs ont attribué les accidents observés, à l'ingestion consécutive de l'huile de ricin dissolvant la filicine, l'acide filicique étant très soluble dans le suc intestinal, l'huile n'y joue aucun rôle.

(f) Le sulfate de soude ou de magnésie peut être considéré comme un antidote de la filicine, mais cette hypothèse demande une confirmation.

3° Il est de toute importance de suivre certaines règles dans l'administration du médicament, si l'on veut éviter ces accidents :

(a) Prescrire un produit de composition constante et toujours identique à lui-même. (Voir la méthode proposée.)

(b) Ne jamais donner le médicament plusieurs jours consécutivement, nos observations montrant que, dans ce cas, les accidents sont et plus fréquents et plus graves.

(c) Administrer le remède de façon à enrayer le plus possible l'absorption et à favoriser son contact avec le parasite.

(d) Tâter l'idiosyncrasie en débutant toujours par une dose relativement faible.

(e) Approprier la dose à l'état général du sujet. (Anémie et affaiblissement des ankylostomasiés, maladies intercurrentes.)

(f) Constater s'il n'y a pas de prédispositions à une affection hépatique. (Alcoolisme et syphilis.)

(g) Examiner les reins, qui doivent être sains.

Bordeaux, le 24 décembre 1895.
Vu, bon à imprimer :
Le Président de la Thèse,
B. DE NABIAS.

Vu : *Le Doyen* :
A. PITRES
Bordeaux, le 24 décembre 1895.
Approuvé et permis d'imprimer.
Pour le Recteur :
Le Doyen délégué,
A. PITRES.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Bayer. — *Prager medicinische Wochenschrift,* 1888.

Bérenger-Féraud. — *Bulletin général de thérapeutique,* CX 1886.

— — *Leçons cliniques sur les tœnias de l'homme,* 1888.

Boas. — Des accidents causés par les ankylostomes. *Semaine médicale,* mars 1895.

Bohm. — *Archiv. für Pharmakologie,* 1894.

Ceylan Observer. — An overdose of mâle fern, 1882.

Créquy. — *Répertoire de pharmacie,* 1873.

Daccomo. — *Chem. Ber.* XXI, Bd, 1888.

Dieulafoy. — *Manuel de Pathologie interne,* 1894.

Dujardin-Beaumetz. — *Dictionnaire de thérapeutique.*

Eich — *Deutsche med. Woch.,* 1891.

Fisher. — *Kliniken monatsblatterm für Augenheilkunde,* 1894.

Freyer. — *Therapeutische Monatschifte,* 1889.

Fuchs. — *Wienner med. Blatter,* 1884.

Grabowski. — *Liebig's annalen,* CXLIII, Bd, 1867.

Grawitz. — Ueber die Bedeutung des auftretens von icterus nach dem Gebrauche von Extr. f. m. œth. *Berliner Klinische Wochenschrift,* 1894.

Grosz. — *Mouvement thérapeutique et médical.*

Héraud. — *Nouveau dictionnaire des plantes médicinales,* 1884.

Hofman. — *Wiener Klin. Wochenschrift,* 1890.

KATAYAMA et OKAMOTO. — Studien uber die Filix amaurose. *Vierteljahrsschrift für geritliche Medicin*, 1894.

KOBERT. — Sur les princiqes actifs de la fougère mâle. *Société naturaliste de Dorpat*, 1892.

LÉPINE. — Sur la toxicité de la fougère mâle. *Semaine médicale*, 1891.

LUCK. — *Liebig's annalen*, LIX, Bd, 1845, S. 119.

MALIN. — *Zeitschr für Chem.*, nouv. sér., I, III. *Bulletin de la Société de chimie*, 1868, t. IX.

MAN (DE). — *Therapeutische Monatschefte*, 1889.

— *Therapie der Wiener*, 1890.

MANQUAT — *Traité de thérapeutique*, t. I, 1895.

MASIUS. — Amaurose expérimentale par la fougère mâle. *Bull. acad. royale de medecine de Belgique*, t. XI, 1895.

MASON. — *British medical journal*, 1882.

MEURER. — *Klinicken Monatsblatterm für Augenheilkunde*, 1894.

MONTI. — *Therapie der Wiener Klinicken*, 1890.

MURRAY. — *App. médicam. Tinici*, M, DCC, XCI.

NÈGRE. — La fougère mâle. Thèse de Montpellier, 1889.

Nouveaux remèdes, 1891.

NUEL et LEPLAT. — Troubles visuels causés par la présence de vers intestinaux. *Annales d'oculistique*, 1889.

PALTAUF. — *Prager medicinische Wochenschrift*, 1892.

PATERNO. — *Chem. Ber.*, XXII, 1889.

POISEUILLE. — *C. R. Académie des sciences*, 1844.

POULSSON. — Ueber den giftigen und bandwarmtreibenden Bestaudtheil des Œtherischen Filix extrats. *Arch. f. exp. path. und pharmokologie*, 1892.

PREVOST (M.-L.) et Paul BINET. — Recherches physiologiques sur la fougère mâle. *Revue de la Suisse romande*, 1891.

QUIRLL. — Experimentelle untersuchungen ueber die Wirkung des Extractum F. M. *Diss. Berlin,* 1888.

Centralblatt für Klinische medicin, 1889.

Revue des sciences médicales, T. 39, 1892.

A. RICHARD. — *Histoire naturelle médicale,* 1849.

RULLE — Ein beitrag zur kenntniss einiger Bandwarmmittel und deren Anwendung. *Dissertatio. Dorpat,* 1867.

SCHLIER. — *Munich med. Woch.,* 1890.

SOULIÉ. — *Traité de thérapeutique.*

SPENCER COBBOLD. — *The Lancet,* 1882.

TROUSSEAU. — *Gazette des Hôpitaux,* 1843.

VAN AUBEL. — Fougère mâle. *Bull. acad. royale de médecine de Belgique,* t. IX, 1895.

VON PARONA et MENCHE. — *Zeitsch. f. klin. medicin,* 1883.

WIEDERHOFER. — *Thérapie der Wiener klinicken,* 1890.

Bordeaux. — Imprimerie du MIDI, 91, rue Porte-Dijeaux.